
Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Biologische Effekte gegenüber Nanopartikeln bei Benutzung
handelsüblicher Drucker**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Marie-Anne Luszpinski
aus
Sarreguemines

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Harald Mückter
Prof. Dr. Thomas Illig

Mitbetreuung durch den Dr. rer. nat. Rudolf Schierl
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Bedeutung der Nanotechnologie für die Umwelt.....	1
1.1.1	Was versteht man unter Nanotechnologie?	1
1.1.2	Nanotechnologie im Alltag.....	1
1.1.3	Definition und Einteilung.....	2
1.1.4	Biologische Wirkung von UFP	3
1.1.5	Gesundheitliche Auswirkungen von UFP	3
1.1.6	Gesundheitliche Auswirkungen von Drucker-Emissionen	4
1.2	Bedeutung, Ziel und Fragestellung.....	6
1.3	Stand des Wissens	8
1.3.1	Eintrittspforten und Verteilung von UFP in den Organismus	8
1.3.2	Toxikologie Ultrafeiner Partikel.....	9
2	Material und Methode.....	11
2.1	Kollektiv: Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien	11
2.2	Studiendesign	12
2.3	Untersuchungen.....	14
2.3.1	Vitalparameter	14
2.3.2	Exhaliertes CO.....	14
2.3.3	Exhaliertes NO	15
2.3.4	CO-NO-Diffusionskapazität.....	17
2.3.5	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie.....	19
2.3.6	Zytokine und Interleukine im Nasensekret.....	19
2.3.7	Aufmerksamkeits-Belastungstest T2.....	20
2.3.8	Fragebogen zu Symptomen	21
2.4	Klimakammerspezifikationen.....	21
2.5	Drucker, Druckmuster und Druckverlauf.....	23

2.6	Innenraumlufthqualität.....	24
2.6.1	Ultrafeine Partikel	24
2.6.2	Feinstäube.....	25
2.6.3	Staubgebundene Endotoxine	26
2.6.4	CO ₂ , Luftfeuchtigkeit und Temperatur.....	26
2.7	Statistische Methoden.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Kollektiv	27
3.2	Ergebnisse der Innenraumlufth Messung.....	29
3.2.1	Reihenfolge der Expositionen	29
3.2.2	Ultrafeine Partikel	29
3.2.3	Feinstäube.....	31
3.2.4	CO ₂ , T°C und relative Luftfeuchtigkeit	33
3.3	Vergleichbarkeit der Ausgangswerte.....	35
3.4	Ergebnisse der Untersuchungen	38
3.4.1	Vitalparameter	38
3.4.2	Exhaliertes CO.....	40
3.4.3	Exhaliertes NO	41
3.4.4	NO-CO-Diffusionskapazität.....	46
3.4.5	Lungenfunktion	46
3.4.6	Änderung der Zytokine, Interleukine und ECP	47
3.4.7	Konzentrationstest	58
3.4.8	Fragebogen zu Symptomen	61
4	Diskussion	63
4.1	Innenraumlufth Qualität.....	63
4.2	Gesundheitliche Auswirkungen von UFP	66
4.3	Studien Vergleich.....	71
5	Zusammenfassung.....	75

Literaturverzeichnis.....	77
Anhang.....	83
Danksagung.....	100
Eidesstattliche Versicherung	101
Lebenslauf.....	102

Abkürzungsverzeichnis

AlNO	Alveoläres Stickstoffmonoxid
ATP	Ambient Temperatur Pressure
ATS	American Thoracic Society
BfR	Bundesinstitut für Risikoforschung
BTPS	body, temperature, pressure, saturated
bzw.	Beziehungsweise
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPC	Condensation Particle Counter
d.h.	das heißt
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
DLCO/Va	Krog Faktor für Kohlenmonoxid
DLNO/Va	Krog Faktor für Stickstoffmonoxid
ECP	eosinophiles kationisches Protein
ERS	European Respiratory Society
F1	Anzahl der Auslassungsfehlern
FeNO	exhalieretes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
Hb	Hämoglobin
KC	keratinocyte-derived chemokine
N ₂	Stickstoff
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthetase
PM	Particulate Matter
Q1	25%-Quartil
Q3	75%-Quartil
Reff	effektiver Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
Rtot	totaler Atemwegswiderstand
ScoA	Gesamtzahl der allgemeinen Symptome
ScoR	Gesamtzahl der respiratorischen Symptome
SD	Standardabweichung
SpO ₂	O ₂ -Sättigung
SReff	effektiver Atemwegströmungswiderstand
SRtot	totaler Atemwegströmungswiderstand
TVOC/VOC	flüchtige organische Einzelstoffe/Verbindungen
u.a.	unter anderem
UFP	Ultrafeine Partikel
V.a.	Verdacht auf
VC	Vitalkapazität
VU	Voruntersuchungstag

1 Einleitung

1.1 Definition und Bedeutung der Nanotechnologie für die Umwelt

1.1.1 Was versteht man unter Nanotechnologie?

Am 29. Dezember 1959 hielt Richard Feynman, Physiker und Nobelpreisträger, seine legendäre Rede “There’s plenty of room at the bottom” (= „ganz unten ist noch eine Menge Platz“), die gern als Gründungsschrift der Nanotechnologie angesehen wird. Erst 1974 benutzte Norio Taniguchi zum ersten Mal den Begriff Nanotechnologie: “Nanotechnology mainly consists of the processing of separation, consolidation, and deformation of materials by one atom or one molecule”. Diese Technologie beinhaltet die Veränderung von Materie auf dem Niveau kleinster Teilchen, sei es von Atom zu Atom oder Molekül zu Molekül. Heute wird diese Technologie nur noch selten in diesem engen Sinn gesehen. Man schließt neben der Zersetzung auch die Herstellung von Nanomaterie auf chemischem Wege in diesen Begriff mit ein.

1.1.2 Nanotechnologie im Alltag

Die Nanotechnologie, also die Herstellung, Verarbeitung, Anwendung und Untersuchung von Nanopartikeln ist ein sehr aktuelles Thema. Nanopartikel finden eine immer breitere Anwendung in zahlreichen Bereichen des Alltags, wie zum Beispiel in der Computertechnologie, Lebensmittelindustrie, als Zusätze in der Herstellung von Cremes und Kosmetika oder in Autolacken. Aber auch im Haushalt können erhöhte Konzentrationen von Nanopartikeln auftreten, wie beispielsweise beim Kochen mit elektrischen Herd- oder Gasplatten, Bügeln oder Haareföhnen (Wallace and Ott, 2010). Beim Brennen eines Teelichtes wurden beispielsweise Spitzenwerte über 200.000 p/cm^3 gemessen. Nicht nur in Innenräumen, sondern auch draußen ist der Mensch von Nanopartikeln umgeben. Sowohl durch natürliche Verbrennungsvorgänge wie beispielsweise durch Brände und Vulkanausbrüche, als auch durch Emissionen von Autoabgasen wird die Konzentration dieser Partikel in der Luft erhöht. So ist der Mensch in seiner Umwelt im Durchschnitt einer Konzentration von 5.000 bis 10.000 p/cm^3 exponiert (Brand et al., 1991). In der Nähe stark befahrener Straßen wurden Konzentrationen zwischen 5.000 und 300.000 p/cm^3 gemessen

(Ntziachristos et al., 2007, Brand et al., 1992). In Büroräumen wurden Werte von bis zu 100.000 p/cm^3 ermittelt, wobei hier vor allem der Betrieb von Laserdruckern und Kopierern eine Rolle spielt (Mersch-Sundermann, 2006).

Der Fokus dieser Arbeit ist auf Laserdrucker gerichtet, da diese mittlerweile eine der größten Expositionsquellen im Alltag darstellen.

Emissionen, die aus Laserdruckern stammen sind komplexe Gemische aus flüchtigen organischen Verbindungen bzw. Einzelstoffen (TVOC/VOC), Feinstäuben und Ultrafeinstäuben (UFP), Ozon, Stickstoffdioxid und Formaldehyd u. a. (Mersch-Sundermann, 2006, Smola, 2002). Die Arbeitsgruppe Schripp untersuchte in klimatisierten Kammern die Emissionen verschiedener Laserdrucker. Sie kam zu dem Ergebnis, dass diese sich überwiegend in ihrer Nanopartikel-Konzentration unterscheiden. Diese Beobachtung führte zur neuen Einstufung der Laserdrucker: in „Low-Emitter“, welche kaum Nanopartikel ausstoßen, und die „High-Emitter“, die bis zum Faktor 20 höhere Nanopartikel-Konzentrationen emittieren.

1.1.3 Definition und Einteilung

Allgemein unterscheidet man drei Partikelgruppen:

- grobe Partikel (= coarse particles) mit einem Durchmesser $< 10 \text{ }\mu\text{m}$
- feine Partikel (= fine particles) mit einem Durchmesser $< 2,5 \text{ }\mu\text{m}$
- ultrafeine Partikel = UFP (Synonym: Nanopartikel) mit einem aerodynamischen Durchmesser $< 100 \text{ nm}$

Der aerodynamische Durchmesser eines Partikels ist eine abstrakte Größe zur Beschreibung des Verhaltens eines gasgetragenen Teilchens. Er ist definiert als der Durchmesser einer Kugel mit der normierten Dichte von 1 g/cm^3 , welche die gleiche Sinkgeschwindigkeit in ruhender oder wirbelfrei strömender Luft hat.

1.1.4 Biologische Wirkung von UFP

Die biologischen Wirkungen von Nanopartikeln beruhen auf verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften: Größe, chemische Zusammensetzung, Oberflächenstruktur, Löslichkeit, Aggregation, Form und Ladung. Durch ihre große Oberfläche und ihr verhältnismäßig kleines Volumen besitzen diese Partikel eine sehr hohe Reaktivität (da sich physikalische Reaktionen stets an Oberflächen abspielen). Aufgrund ihrer geringen Größe können Nanopartikel tief in Gewebestrukturen eindringen. Dort ist es ihnen durch ihre reaktive Oberfläche möglich, mit ihrer Umgebung zu interagieren und somit direkt in biologische Prozesse einzugreifen und sie zu stören (Simeonova and Erdely, 2009, Byrne and Baugh, 2008). Diese schädigende Wirkung beruht mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest teilweise auf ihrer Eigenschaft, durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) eine oxidative Stressreaktion im Organismus auszulösen und somit als Trigger von lokalen wie systemischen immunologischen Prozessen zu fungieren.

1.1.5 Gesundheitliche Auswirkungen von UFP

Eine Exposition gegenüber UFP wird immer wieder mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Risiken, welche eine Exposition gegenüber Nanopartikeln mit sich bringt, sind jedoch weitgehend ungeklärt. In zahlreichen in vivo- und in vitro-Studien wurden UFP auf ihre systemischen, respiratorischen und kanzerogenen Auswirkungen untersucht.

Systemische Auswirkungen von UFP

Mehrere epidemiologische Studien berichten über systemische kardiovaskuläre Veränderungen (Pope and Dockery, 2006, Araujo et al., 2008, Simkhovich et al., 2007). Beispielsweise wurden Thrombozyten-Aggregationen in vitro und die Förderung einer Thrombose in vivo nach Exposition gegenüber Nanotubes beobachtet (Radomski, 2005). Ebenso wurden entzündliche Reaktionen infolge einer UFP-Exposition im zentralen Nervensystem beschrieben (Elder et al., 2006, Kleinman et al., 2008, Campbell et al., 2009).

Respiratorische Auswirkungen von UFP

In mehreren in vivo- und in vitro-Studien wurden inflammatorische Wirkungen der UFP untersucht und durch den Nachweis von erhöhten Entzündungsparametern im Blut, in der

bronchoalveolären Lavage oder im Sputum belegt (Delfino et al., 2006, Gong et al., 2003, Kang et al., 2010). Außerdem wurde eine Exazerbation von allergischen Immunprozessen in der Lunge nach UFP-Exposition beobachtet und somit ein adjuvanter Effekt der Nanopartikel bei Allergien festgestellt (Alessandrini et al., 2010, Al-Humadi et al., 2002, Inoue et al., 2006). Gleichzeitig wurde eine höhere UFP-Ansammlung in der Lunge bei Probanden mit bekannten Allergien und/oder Asthma im Vergleich zu Gesunden beschrieben (Alessandrini et al., 2008, Chalupa et al., 2004). Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Lungenfibrose und der Exposition gegenüber UFP wurde ebenso in der Literatur angegeben (Byrne and Baugh, 2008).

Kanzerogene Auswirkungen von Nanotubes

Seit 2004 wurden neben Nanopartikeln erstmals auch Nanotubes in der Industrie in den Prozessen komplexer Nanotechnologien eingeführt. Nanotubes sind Zylinder mit einem Durchmesser zwischen 5 und 100 nm und einer Länge im µm-Bereich. Sie dringen tief in das Gewebe ein und lagern sich dort ein (Donaldson et al., 2006, Simeonova, 2009). Bei Inhalation gelangen die Nanotubes über das Interstitium der Lunge bis in die Pleura und nisten sich im Parietal-Lappen ein (Donaldson and Poland, 2009). Sie werden von den Makrophagen nur teilweise resorbiert, sodass sie sich im interstitiellen Raum ansammeln und dort eine chronische Entzündung hervorrufen können. Dieser pathologische Mechanismus weist große Ähnlichkeit zu der Pathophysiologie der Asbestose auf und deutet auf eine mögliche kanzerogene Wirkung der Nanotubes hin (Donaldson et al., 2010, Poland et al., 2008).

1.1.6 Gesundheitliche Auswirkungen von Drucker-Emissionen

Seit vielen Jahren wird eine gesundheitsschädigende Wirkung von Druckeremissionen diskutiert. Überwiegend Tonerstäube wurden in den letzten Jahrzehnten als „Übeltäter“ angesehen. Beispielsweise wurden einzelne Fallbeschreibungen von Siderosilikose (Baily, 1994) und von granulomatöser Pneumonitis mit mediastinaler Lymphadenopathie nach Toner-Exposition in der Literatur beschrieben (Armbruster et al., 1996). In Japan wurde eine geringgradige Veränderung von Thorax-Röntgen-Aufnahmen sowie respiratorische Symptome bei chronisch exponierten Tonerarbeitern festgestellt (Nakadate et al., 2006). In einer

retrospektiven Studie wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Sarkoidose und einer langjährigen Arbeit mit Druckern beschrieben (Rybicki et al., 2004).

Tierexperimentelle Studien zeigten bei massiver Ingestion oder durch Injektion von Toner-Staub eine erhöhte Prävalenz von Lungenfibrose und bronchoalveolären entzündlichen Prozessen (Muhle et al., 1991, Terunuma et al., 2009, Morimoto et al., 2005, Kitamura et al., 2009).

Erst 2008 wurde ein Zusammenhang zwischen UFP aus Laserdrucker-Emissionen und einer möglichen gesundheitsbeeinträchtigenden Wirkung in einem Bericht des Bundesinstituts für Risikoforschung (BfR) diskutiert. Dieser Bericht stützt sich hauptsächlich auf die Pilotstudie der Arbeitsgruppe von Mersch-Sundermann und Mitarbeitern, die im Jahre 2006 Büroräume bezüglich ihrer Drucker-Emissionen prüfte und gleichzeitig deren gesundheitliche Auswirkungen bei Büroangestellten untersuchte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich hauptsächlich die UFP-Konzentrationen bei Druckvorgängen signifikant erhöhten. Die Konzentrationen von VOC und TVOC veränderten sich ebenfalls, blieben aber unterhalb der als gesundheitsgefährdend geltenden Grenzwerte.

Bei der subjektiven Beurteilung der Angestellten bezüglich respiratorischer Symptome nach Druckvorgängen zeigten sich signifikante Ergebnisse, allerdings konnte keine der nicht-invasiven diagnostischen lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen diese Beschwerden belegen.

Das BfR kam letztendlich zu dem Entschluss, dass diese Erkenntnisse einen weiteren Forschungsbedarf vor allem hinsichtlich der qualitativen Zusammensetzung der UFP aus Drucker-Emissionen und derer gesundheitlicher Wirkungen erfordern.

1.2 Bedeutung, Ziel und Fragestellung

Die Erforschung der Auswirkungen der Nanotechnologie ist sowohl wirtschaftlich, politisch als auch gesellschaftlich von Relevanz. Deren Bedeutung wächst unaufhaltsam, da Arbeitnehmer, Verbraucher und Umwelt künftig im verstärkten Maße exponiert sein werden. Daher ist es von herausragender Bedeutung, sowohl die Art und Intensität der Exposition gegenüber Nanopartikeln, als auch die damit verbundenen Risiken für die Gesundheit der Bevölkerung präziser zu beschreiben und besser einschätzen zu können.

In vielen Studien wurden Expositionen gegenüber unterschiedlichen UFP-Quellen, vor allem aus dem Verkehr, bereits untersucht. Diese Studien fokussierten auf die kardiovaskulären Auswirkungen von UFP und konnten zahlreiche epidemiologische sowie biologische Erkenntnisse erzielen.

Die experimentellen Auswirkungen auf den Respirationstrakt beim Menschen wurden bis heute wenig untersucht. Da jedoch UFP überwiegend über die Lunge in den Organismus eindringen, ist es von Bedeutung, den Einfluss dieser Partikel auf den gesamten Respirationstrakt möglichst genau zu erforschen.

Nach der UFP-Belastung durch den Straßenverkehr eignen sich v.a. Laserdrucker-Emissionen demnach als Paradebeispiel für eine spezifische Nanopartikelexposition bei Menschen. Somit war das Ziel der Studie, anhand von Laserdrucker-Emissionen die Auswirkung von UFP auf den gesamten Respirationstrakt bei Gesunden zu untersuchen. Hierzu wurden vor allem innovative, nicht oder wenig invasive Verfahren eingesetzt. Als solche kamen die Messung der NO-CO-Diffusionskapazität, die Bestimmung des alveolären NO und die Nasensekret-Untersuchung zum Einsatz. Diese Methoden sollten es ermöglichen, akute Veränderungen im Bereich der Lungen-Kapillaren, der Alveolen und der Nasenschleimhaut mit höchster Sensitivität zu untersuchen.

Als konservative Untersuchungsmethoden kamen die Spirometrie, ein Symptom-Fragebogen und ein Aufmerksamkeits-Belastungstest neben der Erhebung von Vitalparametern zum Einsatz.

Arbeitshypothese

Die der Studie zugrundeliegende Hypothese beruhte auf der Annahme, dass nach UFP-Inhalation akute funktionelle und zelluläre Prozesse in der Lunge stattfinden.

Zwei Ziele wurden in der folgenden Studie verfolgt

- Erstes Ziel der Studie war eine kontinuierliche Messung der Emissionen von zwei unterschiedlichen Laserdruckern und einem Tintenstrahldrucker in einer Klimakammer. Neben UFP wurden Feinstäube, Kohlenstoffdioxid, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Endotoxine gemessen. Dabei sollte verifiziert werden, dass die Emissionen sich überwiegend durch ihre UFP-Konzentrationen unterschieden.
- Das Hauptziel der Studie bestand darin, die biologischen Auswirkungen zu untersuchen, die speziell UFP bei Menschen auslösen. Dabei wurden Methoden angewandt, die mit hoher Sensitivität Messgrößen liefern, die eine Detektion auch geringgradiger Änderungen der Lungenfunktion, sowie zellulärer und entzündlicher Parameter des menschlichen Organismus erlauben.

1.3 Stand der Wissenschaft

1.3.1 Eintrittspforten und Verteilung von UFP in den Organismus

Während der Herstellung, Verarbeitung und Nutzung von fertigen Nanoprodukten gelangen Nanopartikel in die Luft und dringen auf drei Wegen in den menschlichen Organismus. Durch Resorption der Haut gelangen die Partikel in die untersten Schichten der Dermis. Dort können sie in Lymph- und Blutgefäße eindringen und in die umliegenden Lymphknoten gelangen. Ähnlich können die Partikel durch den Gastrointestinal-Trakt resorbiert werden und sich beispielsweise in der Leber oder der Milz ansammeln.

Der dritte Weg beruht auf der Inhalation der Partikel durch die Lunge. Je kleiner der Durchmesser der Partikel ist, desto tiefer dringen sie in die Lunge ein. So nisten sich grobe Partikel überwiegend nasotracheal ein, wobei hingegen feine Partikel und UFP bis in die Alveolen durchdringen und somit über die Blutbahn bis in die inneren Organe gelangen können (Oberdorster et al., 2005, Brown J.S., 2002).

Auch gibt es Hinweise darauf, dass Partikel, die über die Nasenschleimhaut bis in den Nervus Olfactorius gelangen, durch Umgehung der Blut-Hirn-Schranke direkt in das Zentrale Nervensystem gelangen können (Elder et al., 2006).

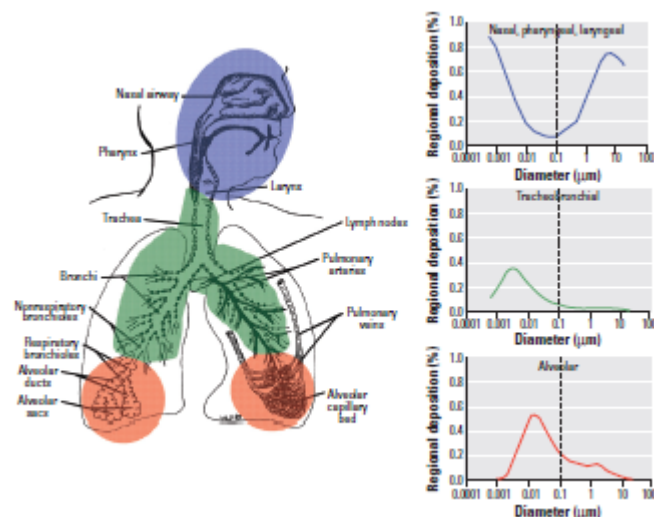


Abbildung 1: Deposition inhalierter Partikel in unterschiedlichen Lungen-Abschnitten in Abhängigkeit ihres Durchmessers (Oberdorster et al., 2005).

1.3.2 Toxikologie ultrafeiner Partikel

Anhand der Elektromikroskopie wurde die Präsenz von UFP in Mitochondrien von Erythrozyten und Makrophagen beobachtet (Ganguly, 2009, Araujo and Nel, 2009). Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass Nanopartikel die Zellmembran von Lungen-Epithelzellen und Mesothelial-Zellen penetrieren und sich auf diesem Wege im Zytoplasma und Karyoplasma ansammeln können (Song et al., 2009).

Zahlreiche Hypothesen versuchen die toxikologische Wirkung dieser intrazellulär lokalisierten UFP zu klären. Die häufigste in der Literatur beschriebene Erklärung ist die Entstehung von oxidativem Stress (Cho et al., 2005, Beck-Speier et al., 2005). In vitro-Studien zeigten eine vermehrte Produktion von freien Radikalen in Makrophagen und Epithelzellen nach Nanopartikel-Exposition durch verschmutzte Luft in Los Angeles (Li et al., 2003, Xia et al., 2006). Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, dass Nanopartikel als Katalysatoren bei der Entstehung von Radikalen fungieren. Exhalierendes CO wurde zum Beispiel als Marker einer oxidativen Reaktion nach Exposition gegenüber UFP eingesetzt. Durch die UFP wird die Aktivität der Häm-Oxygenase-1 angekurbelt, sodass Häm-Molekül vermehrt zu Bilirubin, freiem Eisen und CO umgesetzt wird. (Nightingale et al., 2000, Horvath et al., 1998).

Eine aktuelle Studie aus der Schweiz untersuchte die UFP-Wirkung auf Arbeiter einer Bus-Werkstatt. Sie untersuchten die biologischen Effekte nach Exposition gegenüber UFP, indem sie 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8OHdG) im Urin nachwiesen. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin ist ein Produkt der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und entsteht durch Wechselwirkung mit freien Radikalen. Es wird im Urin ausgeschieden und kann als oxidativer Stress-Marker benutzt werden. Diese Ergebnisse bestätigen erneut die oxidative Wirkung der UFP (Setyan, 2009).

Darüber hinaus beobachteten Oberdorster und Mitarbeiter, dass UFP zur Inaktivierung antioxidativen Eigenschaften in den Zellen - beispielsweise durch Schädigung der Gluthation-Synthetase - führten. Es folgte eine intrazelluläre Überproduktion von freien Radikalen (Oberdorster et al., 2005).

Eine Gruppe aus zwölf europäischen Wissenschaftlern wurde beauftragt, die Evidenz zum Einen einer gesundheitsschädigenden Wirkung dieser Partikel und zum Anderen die kausalen

pathophysiologischen Mechanismen zu beurteilen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Zusammenhang zwischen den Partikeln und gesundheitlichen Schäden als mittel bis hoch wahrscheinlich eingestuft werden kann. Von dem Expertenkollektiv wurde ein einzelner pathophysiologischer Mechanismus nach UFP-Inhalation als hoch wahrscheinlich eingestuft. Nach Einatmung lösen UFP in der Lunge eine Aktivierung der Makrophagen, Endothelzellen und Neutrophilen aus. Diese stimulierten Zellen produzieren hochreaktive freie Radikale, die eine Sekretion von unterschiedlichen Zytokinen und Chemokinen in der Lunge induzieren. Dies führt zu einer Veränderung der Blutgerinnung und fördert sowohl in der Lunge, als auch systemisch eine Entzündungsreaktion (Abbildung 3: Weg Ia). Letztendlich kann es zu thrombotischen Ereignissen und beispielsweise zu einem Herzinfarkt führen.

Als weniger wahrscheinlich wurde ein direkter Einfluss auf das autonome Nervensystem mit Auswirkung auf die Blutgerinnung, sowie eine direkte UFP-Verteilung in Organe, durch Umgehung der Lungen-Clearance, angesehen (Seaton et al., 1995, Knol et al., 2009)

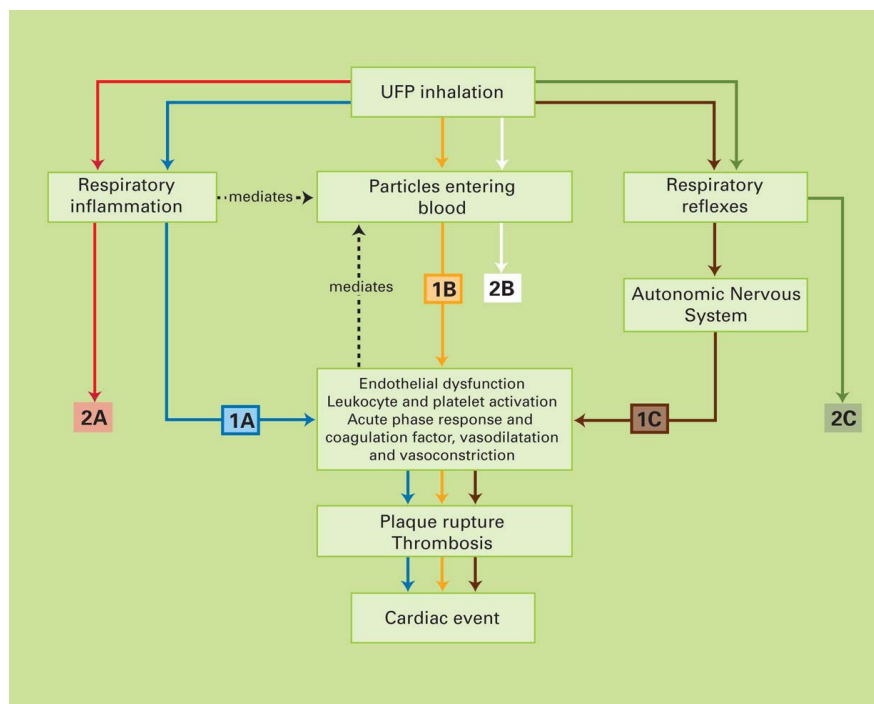


Abbildung 2: Lokale und systemische pathophysiologische Mechanismen nach UFP-Inhalation (Knol et al., 2009).

2 Material und Methode

2.1 Kollektiv: Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

22 Probanden, elf weibliche und elf männliche, wurden aus dem Großraum München durch Aushänge an verschiedenen Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert (Durchschnittsalter: 34,4 Lebensjahre).

Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- keine Infekte innerhalb der vergangenen vier Wochen vor Beginn der Studie
- Nichtraucher
- keine Probanden, die an ihrem Arbeitsplatz gegenüber Druckern exponiert sind

Traf darüber hinaus eines der folgenden Kriterien zu, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen:

- Obstruktive Lungenerkrankungen: COPD, Asthma bronchiale
- Restriktive Lungenerkrankung
- Allergie
- Systemische Erkrankungen
- Medikamenteneinnahme mit Einfluss auf den Respirationstrakt

Ein Abbruch der Studie war auf Wunsch der Probanden jederzeit möglich. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen war jedoch ein Abbruch der Studie nicht zu erwarten.

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde zwischen Oktober 2009 und März 2010 durchgeführt. Vor Beginn der Expositionen wurde ein entsprechender Antrag an die Ethik-Kommission der LMU eingereicht.

22 Probanden nahmen an je drei bzw. vier Untersuchungstagen teil. Die Versuche fanden in der Klimakammer der LMU statt.

Bei der ersten Visite, dem Voruntersuchungstag (VU), wurden die Probanden über alle anstehenden Untersuchungen aufgeklärt. Im Anschluss an diese Aufklärung unterschrieben alle teilnehmenden Probanden eine Einverständniserklärung.

Anschließend führte jeder Proband alle Untersuchungen einmal durch. Vor allem für Untersuchungen, die von der Mitarbeit der Probanden beeinflusst wurden, wie beispielsweise die Lungenfunktion, war es wichtig durch Einüben die Probanden-Compliance zu optimieren.

Reihenfolge der Untersuchungen

- Nasensekret-Gewinnung
- Anamnesebogen und Fragebogen zu Symptomen
- Vitalparameter und exhalierendes CO
- Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2
- Exhalierendes NO
- CO-NO-Diffusionskapazität
- Lungenfunktion

Es fanden zwei bzw. drei Expositionstage, jeweils gegenüber beiden Laserdruckern und einem Tintenstrahldrucker statt. Den Untersuchern waren die eingesetzten Drucker bekannt, den Probanden nicht, sodass eine einfach-blinde Exposition stattfinden konnte.

Zwischen den Messtagen lag mindestens eine Woche ohne Exposition, um wieder gleiche Ausgangsbedingungen zu haben.

Ablauf eines Expositionstages

Pro Expositionstag wurden meistens zwei Probanden zeitversetzt exponiert. Proband 1 wurde für 8 Uhr einbestellt, Proband 2 für 9:30 Uhr. Diese festen Zeitfenster versuchten wir streng einzuhalten, um den Effekt einer möglichen zirkadianen Rhythmik der untersuchten Parameter zu umgehen.

Phase 1 (circa 75 Minuten)

Nach seinem Eintreffen wurden bei Proband 1 die Untersuchungen in der oben beschriebenen Reihenfolge durchgeführt.

Phase 2 (circa 75 Minuten)

Anschließend ging Proband 1 für 75 Minuten in die Klimakammer. In dieser Zeit durfte er in Sitzposition lesen oder am Computer arbeiten. Parallel zu der Exposition des ersten Probanden kam ggf. Proband 2 im Labor an, und es erfolgten bei ihm die gleichen Untersuchungen wie bei Proband 1.

Phase 3 (circa 75 Minuten)

Nun verließ Proband 1 die Klimakammer, und es wurden die gleichen Untersuchungen wie vor der Exposition durchgeführt. Es erfolgten eine zusätzliche Nasensekret-Gewinnung sowie ein zusätzlicher Fragebogen zu Symptomen 60 Minuten nach Exposition.

In der Zeit, in welcher Proband 1 nachuntersucht wurde, nahm Proband 2 für 75 Minuten in der Klimakammer Platz. Proband 2 durfte wie Proband 1 in Sitzposition lesen oder sich mit diversen Arbeitstätigkeiten am Computer beschäftigen.

Nach den Nachuntersuchungen endete der Expositionstag für Proband 1.

Phase 4 (circa 75 Minuten)

Zum Schluss verließ Proband 2 die Klimakammer. Es wurden, genauso wie bei Proband 1, die entsprechenden Nachuntersuchungen durchgeführt. Schließlich endete auch für Proband 2 der erste Expositionstag.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Vitalparameter

Blutdruck und Puls wurden anhand des Boso-Medicus Control der Bosch+Sohn GmbH (Jungingen) gemessen.

Die O₂-Sättigung wurde mittels SpiroPro der Firma Care Fusion (Höchberg) bestimmt.

2.3.2 Exhalirtes CO

Das exhalirte Kohlenmonoxid (CO) wurde mittels CO Breath, Viasys/Jaeger, (Höchberg) gemessen.

Nachdem der Proband durch ein Mundstück maximal einatmete und die Luft über 10 Sekunden angehalten hatte, wurde er aufgefordert, maximal auszuatmen.

CO in der Ausatemluft wurde primär zum Ausschluss eines akuten Nikotin-Abusus oder akutem Passivrauchen untersucht (Udner and Peiffer, 2010).

Zusätzlich könnte CO als Entzündungsmarker für Immunreaktionen genutzt werden. In Studien konnte CO bereits als inflammatorischer Marker eingesetzt werden (Nightingale et al., 2000, Horvath et al., 1998).

2.3.3 Exhaliertes NO

Die exhalierte NO-Messung erfolgte mit dem NO VARIO-Analysator, Filt Lungen- und Thorax-Diagnostik GmbH.

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein hoch reaktives Gasmolekül. Es wird überwiegend von unterschiedlichen NO-Synthetasen (Jiang et al., 2009) überwiegend in Makrophagen, Mastzellen, Fibroblasten, Granulozyten und Endothelzellen gebildet (Puckett and George, 2008). Drei NO-Synthetasen sind für die NO-Produktion zuständig: die beiden konstitutiven eNOS und nNOS, sowie die induzierbare iNOS. Bei akuten Entzündungen übernimmt vorwiegend die iNOS die NO-Produktion (Lane et al., 2004). Stickstoffmonoxid verfügt über zahlreiche Wirkungen: Vasodilatation durch Tonus-Senkung der glatten Muskelzellen des Gefäß-Endothels und des Bronchienepithels, anti-cholinerger und anti-adrenerger Neurotransmitter durch Hemmung deren Sekretion im synaptischen Spalt, Beeinflussung des Flimmerepithels (Ricciardolo, 2003). In den letzten Jahren wurde NO in der Ausatemluft als diagnostischer Marker für viele Lungenerkrankungen untersucht. Teils bei COPD (Gelb et al., 2010), Atopikern (Dressel et al., 2009) und vor allem bei Asthma bronchiale (Verbanck et al., 2010, Linkosalo et al., 2008) wurde über erhöhte NO-Werte berichtet. Somit hat sich in den letzten Jahren NO als wichtiger Marker für den Verlauf von eosinophilen Immunreaktionen etabliert (Berry et al., 2005) und dient als diagnostisches Hilfsmittel bei Asthma.

Bei der exhalierten NO-Messung wurde ein Zwei-Kompartiment-Lungenmodell genutzt, um das alveoläre NO zu bestimmen. Während dieser Untersuchung werden die NO-Werte mehrere hoher Ausatemgeschwindigkeiten gemessen, aus welchen mittels eines linearen Schätzverfahrens das alveoläre NO errechnet werden kann (Puckett et al., 2010, George, 2008).

Nachdem der Proband durch ein Mundstück im Gerät NO freie Luft einatmete, sollte er mit einer Ausatemgeschwindigkeit von 50 mL/s ausatmen. Dies erfolgte, indem die erreichte Ausatemgeschwindigkeit auf einem Computer-Bildschirm zeitsynchron abgebildet wurde und somit als visuelle Kontrolle diente. Nachdem ein Plateau bei der gewünschten Geschwindigkeit erreicht wurde, sollte der Proband diese konstante Geschwindigkeit für 12 Sekunden halten. Anschließend wurde der Widerstand herabgesetzt, gegen welchen der

Proband auszuatmen hatte. Somit konnte eine Geschwindigkeit von 150 mL/s erzielt werden. Wurde diese Geschwindigkeit erreicht, sollte der Proband das Plateau für 10 Sekunden anhalten. Zum Schluss wurde der Widerstand erneut gesenkt: der Proband sollte nun mit einer Geschwindigkeit von 300 mL/s ausatmen und das Plateau sollte für 8 Sekunden gehalten werden. Es wurden mindestens drei bis maximal fünf Messungen pro Ausatemgeschwindigkeit durchgeführt.

Die Messung von FeNO und AINO erfolgte gemäß der ATS- Empfehlungen (ATS/ERS and Documents, 2005a). Das Gerät wurde einmal pro Woche mit einer zertifizierten, geeichten NO-Gasflasche (Linde, Unterschleißheim) kalibriert.



Abbildung 3: Messung des exhaliierten NO mit dem NO-VARIO-Analysator, Filt Lungen- und Thorax-Diagnostik GmbH, im Labor in Großhadern.

2.3.4 CO-NO-Diffusionskapazität

Die Messung der NO-CO-Diffusionskapazität erfolgte mit dem MasterScreen PFT, Viasys/Jäger, Höchberg.

Durch Vergleich der Diffusionskapazität für CO und NO kann eine Aussage darüber getroffen werden, welche Lungenkompartimente (Alveolen-Membran = Membranfaktor, Kapillaren = pulmonal-kapilläres Blutvolumen) sich infolge zellulärer Prozesse strukturell oder funktionell verändert haben. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Affinität des NO zu Hämoglobin sehr viel größer ist, als diejenige für CO. Diese verschiedenen Hb-Affinitäten haben zu Folge, dass die beiden Gase unterschiedlich auf Limitationen des pulmonalen Blutflusses bzw. der Verweilzeit des Blutes in den Kapillaren reagieren. Das pulmonale Blutvolumen beeinflusst zwar die Aufnahme von CO im Blut, diejenige von NO aber - aufgrund seiner enormen Hb-Affinität - praktisch nicht. Der Diffusionswiderstand in Sinne des Membranfaktors hingegen ist für beide Gase gleich. Als Konsequenz ergibt sich, dass sich aus dem Verhältnis der Diffusionskapazität für CO und NO eine Aussage über die relativen Anteile von Membranfaktor und Blutvolumen ableiten lässt. Mittels einer entsprechenden Formel sind diese Beziehungen erfassbar (Zavorsky et al., 2010, Borland et al., 2010, Dressel et al., 2009, Dressel et al., 2008).

Die Messung der beiden Diffusionskapazitäten erfolgte im Sitzen, alle Probanden benutzten eine Nasenklemme. Das MasterScreen PFT benutzt elektrochemische Sensoren, die sowohl CO- als auch NO-Moleküle in der Ausatemluft messen. Der Proband atmete durch ein Mundstück aus, bis das Residualvolumen erreicht wurde. Anschließend atmete der Proband aus einem in einem Beutel gesammelten Luftgemisch bis zum maximalen Lungenvolumen (Totale Lungkapazität, TLC) ein und hielt die Luft an. Nach insgesamt 8 Sekunden eröffnete sich das Ventil am Mundstück erneut und der Proband wurde aufgefordert, zügig auszuatmen. Der eingeatmete Gasgemisch setzte sich aus 45 % (± 5) NO aus einer 448 ppm N₂-Gasflasche (Linde, Unterschleißheim), 21 % O₂ aus einer 100 % O₂-Gasflasche (Viasys), und aus einer Mischung aus 0,28 % CO und 9,5 % Helium in synthetischer Luft (Linde, Unterschleißheim) zusammen. Das Gasgemisch wurde unmittelbar vor der maximalen Inspiration und unmittelbar zu Beginn der schellen Ausatmung erneut gemessen. Somit

wurden NO-Diffusionskapazität, die CO-Diffusionskapazität, das alveoläre Volumen (V_a), das pulmonal-kapilläre Blutvolumen und die alveoläre Membran-Dicke (D_m) berechnet.

Die Untersuchungstechnik wurde dem Probanden während der Voruntersuchung und vor jeder Exposition genau erklärt. Während der Messung wurden die Probanden durchgehend motiviert. Die Messung der NO-CO-Diffusionskapazität erfolgte ähnlich der konventionellen Messung der Diffusionskapazität für CO wie in internationalen Empfehlungen beschrieben, mit dem Unterschied, dass zusätzlich zu CO auch NO in dem einzuatmenden Gemisch anwesend war (ATS/ERS and Documents, 1995).

Das Gerät wurde täglich auf Luftdruck, Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit eingestellt und unter ATP-Bedingungen (ambient temperature pressure) geeicht. Der Pneumotachograph wurde jeden Tag vor Anwendung mittels einer 3-Liter-Pumpe kalibriert. Die CO-, Helium- und N₂-Gasflaschen wurden täglich vor Beginn der Messung durch eine im System integrierte Software überprüft.



Abbildung 4: Messung der NO-CO-Diffusionskapazität mit dem MasterScreen PFT, Viasys/Jäger, Höchberg, im Labor in Großhadern.

2.3.5 Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Bestimmung der Lungenfunktionsparameter erfolgte mittels eines Ganzkörperplethysmographen (Masterlab, Vyasis/Jäger), der sowohl Atemschleifen als auch Fluss-Volumen- und Zeit-Volumen-Kurven aufzeichnete.

Die Messungen der Lungenfunktion erfolgten am sitzenden Probanden. Jeder Proband trug eine Nasenklemme und hielt das Mundstück fest umschlossen. Die Durchführung und die Ermittlung der Entwerte erfolgten analog den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS/ERS and Documents, 2005b). Dabei durften die Messungen nicht mehr als 10 % differieren. Die gemessenen Parameter umfassten bei der Spirometrie die inspiratorische Vitalkapazität (VC), das forciert-expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁), in der Ganzkörperplethysmographie die totale Lungenkapazität (TLC), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das Residualvolumen (RV), den totalen und effektiven Atemwegwiderstand (R_{eff} und R_{tot}) sowie den totalen und effektiven spezifischen Atemwegwiderstand (S_{Reff} und S_{Rtot}).

Die Untersuchungstechnik wurde dem Probanden während der Voruntersuchung und vor jeder Exposition genau erklärt. Während der Messung wurden die Probanden durchgehend motiviert. Das Gerät wurde täglich auf Luftdruck, Temperatur und relative Luftfeuchte eingestellt und unter ATP-Bedingungen (ambient temperature pressure) geeicht. Die gemessenen Parameter wurden in BTPS-Bedingungen umgerechnet (body temperature pressure saturated).

2.3.6 Zytokine und Interleukine im Nasensekret

Oberhalb der mittleren Muschel befindet sich der mittlere Nasengang. Dort münden die Ausführungsgänge der umgebenden Nasennebenhöhlen. Es ist der Ort, wo die höchste Nasensekretmenge gewonnen werden kann. Der Kanal, der die Tränenflüssigkeit abtransportiert, mündet im unteren Nasengang. Indem ein Nasenwatteröllchen in den mittleren Nasengang eingeführt wurde und dort für zehn Minuten verweilte, konnten wir Nasensekretvolumina zwischen 70 und 500 µL unter Umgehung der Tränenflüssigkeit gewinnen (Kramer et al., 2006). Anschließend wurden die Nasenwatten zentrifugiert (4°C, 4000 RPM, 10 min.) und die gewonnenen Proben im Kühlfach bei -20 °C gelagert.

Nachdem alle Untersuchungen stattgefunden hatten, wurden die Proben aufgetaut und auf folgende Interleukine und Zytokine untersucht: IL-β, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN-

gamma und TNF-alpha. Dies erfolgte mit Magnetic Bead-Based Bio-Plex Assays, welche die quantitative Erfassung löslicher Antigene ermöglichen. In einer Antigen-Antikörper-Reaktion wird das Antigen an immobilisierte Antikörper gebunden und anschließend über eine enzymatische Farbreaktion (Enzym-katalysierte Chromogen-Umwandlung) nachgewiesen. Die Farbintensität ist direkt proportional zur ursprünglich im Nasensekret vorhandenen Antigenkonzentration. Zusätzlich bestimmten wir das Eosinophile kationische Protein (ECP). Eine systemische Immunreaktion kann erst ein paar Stunden nach Auslöserexposition im Blut nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden nur die akuten (innerhalb der ersten Stunde nach Exposition) Effekte einer ultrafeinen Partikelexposition untersucht. Die Entzündungsparameter wurden deshalb ausschließlich im Nasensekret bestimmt, da davon auszugehen ist, dass diese als Zeichen einer lokalen Immunreaktion zuerst in der Nasenschleimhaut ansteigen sollten.

2.3.7 Aufmerksamkeits-Belastungstest d2

Bei dem d2-Test handelt es sich um einen intelligenzunabhängigen Test zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeit und Konzentrations-Fähigkeit (Brickenkamp 2002).

Innerhalb von 4 Minuten und 40 Sekunden sollten die Probanden das Muster „d“ mit zwei Strichen oberhalb, unterhalb oder ober- und unterhalb aus vierzehn Reihen ähnlicher Muster erkennen und durchstreichen. Dies entspricht 20 Sekunden pro Reihe. Nach dieser Zeit wurden die Probanden durch den Untersucher aufgefordert, direkt mit der nächsten Reihe fortzufahren. Dieser Test ermöglichte eine Objektivierung des Konzentrationsvermögens, indem die Konzentrationsleistung (Leistungsmenge), das Bearbeitungstempo, die Genauigkeit, der Verlauf und instruktionswidriges Verhalten untersucht wurden.

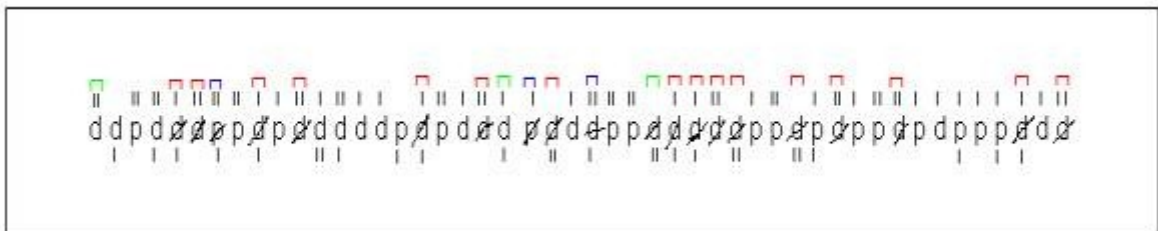


Abbildung 5: Bild einer Reihe eines d2-Tests (www.stangl-taller.at)

2.3.8 Fragebogen zu Symptomen

Ein standardisierter, erprobter Fragebogen (Radon et al., 2001) mit 16 Fragen zu Symptomen wurde von den Probanden jeweils vor, unmittelbar nach, sowie 60 Minuten nach Exposition ausgefüllt. Auf einer visuellen Skala mit 10 Punkten sollten die Probanden jedes Symptom bewerten. 9 respiratorische und 7 allgemeine Symptome wurden erfasst. Auf diese Weise konnte das subjektive Befinden der Probanden ermittelt werden.

2.4 Klimakammerspezifikationen

Die Versuche fanden in der Klimakammer in Großhadern statt, welche dem Institut für Arbeits-, Sozial- und der Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität zur Verfügung steht.

Mit einer Länge von 4,20 m, einer Tiefe von 2,96 m und einer Höhe von 2,40 m weist die Klimakammer ein Volumen von 29,8 m³ auf.

Folgende Geräte befanden sich in der Klimakammer:

- drei Drucker
- ein Laptop für die Steuerung des Druckbefehls
- zwei Messgeräte zur Innenraumluftqualitätsmessung
- ein Telefon

Vier Schreibtische, ein Stuhl und eine Liege befanden sich während der Exposition in der Klimakammer (siehe Abbildung 6).

Vor jeder Exposition wurden zuerst beide Türen der Kammer und ein Fenster im Nebenraum für 5 Minuten geöffnet. Anschließend wurde die Kammer zwischen 5 und 10 Minuten klimatisiert, bis die Außenluft-bedingte UFP-Konzentration auf Werte < 5.000 Partikel (p) pro cm³ gesunken war.

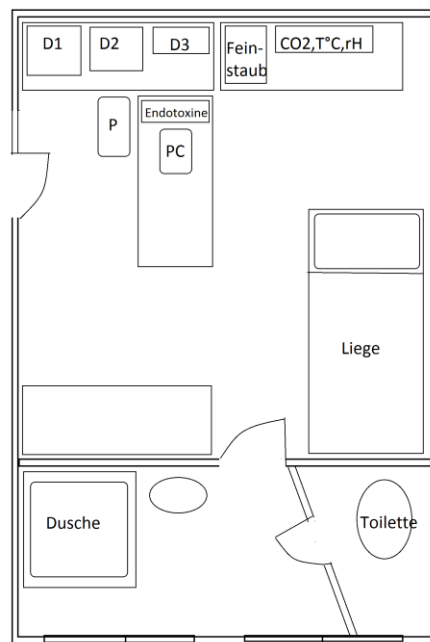


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Klimakammer. D1, D2 und D3 stehen für die drei untersuchten Drucker. rH steht für die Messung der relativen Luftfeuchtigkeit. P steht für den Sitzplatz der Probanden.



Abbildung 7: Klimakammer in Großhadern mit Aufbau der Messgeräte.

2.5 Drucker, Druckmuster und Druckverlauf

22 Probanden wurden Emissionen aus folgenden Laserdruckern ausgesetzt:

- HP Laser Jet 2100 NT: „Low-Emitter“, emittierte geringe UFP-Konzentrationen
- HP Laser Jet 2432 NT: „High-Emitter“, emittierte hohe UFP-Konzentrationen

Eine Subpopulation von 7 Probanden wurde zusätzlich gegenüber einem Tintenstrahldrucker HP DeskJet 6940 ausgesetzt. Dieser Drucker emittiert sehr geringe UFP-Konzentrationen und diente somit als zusätzliche Kontrolle.

Bei allen drei Druckern wurde ein standardisiertes Druckmuster mit insgesamt 20 % Flächen- deckung in schwarz-weiß eingesetzt (Abbildung 7). Pro Exposition wurden 350-400 Seiten ausgedruckt: der Proband wurde alle 20 Minuten durch Klopfen an der Klimakammertür aufgefordert, einen neuen Druckbefehl zu starten. Somit wurde verhindert, dass die Luftzusammensetzung in der Kammer durch Hinein- und Hinausgehen beeinflusst wurde.

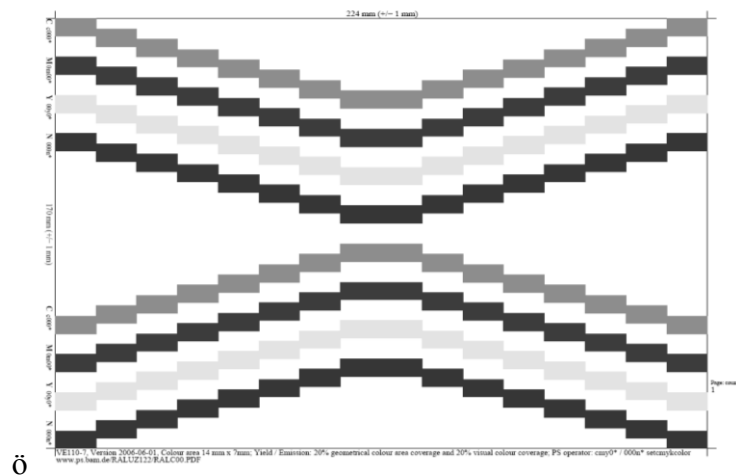


Abbildung 8: Standardisiertes Schwarz-weiß-Druckmuster (Mersch-Sundermann, 2006).

2.6 Innenraumluftqualität

2.6.1 Ultrafeine Partikel

Die ultrafeinen Partikel wurden mittels CPC (Condensation Particle Counter = Kondensationskernzähler) gemessen. Zwei Geräte kamen zum Einsatz. Einerseits der TSI 3007 (mobiles CPC), der Partikel-Größen ab 10 nm erfasst, und andererseits der TSI 3025 (stationäres CPC), der Partikel-Größen ab 3 nm zählt.

Das Messprinzip eines CPC-Gerätes beruht darauf, den Durchmesser der UFP auf Tropfengröße durch den Einfluss einer alkoholübersättigten Atmosphäre zu vergrößern (bei TSI wird Butanol und bei TSI 3007 Isopropanol eingesetzt) und anschließend über einen optischen Streulichtdetektor diese mit Alkohol umhüllten Partikel zu zählen. Informationen über die ursprüngliche Größe der Partikel gehen bei der Messung verloren. In einem Messintervall von 5 Sekunden werden die Partikel-Konzentrationen gemessen. Diese werden in Partikelzahl/cm³ (p/cm³) angegeben.

Beide Geräte befanden sich im Vorraum der Klimakammer. Durch die Klimakammerwand verlief ein Schlauch, der die Luft vom Innenraum bis zu dem Messgerät ansaugte. Somit erfolgte die UFP-Messung einfach-blind: allein dem Untersucher war die UFP-Konzentration in der Kammer bekannt. In Abbildung 9 sind die Messwerte für beide TSI-Geräte nebeneinander dargestellt. Nachdem 100 Seiten gedruckt wurden, liefen beide Geräte zeitversetzt für 30 Minuten. Beide Geräte zeigten Spitzen von circa 50.000 p/cm³ und Messwerte von über 20.000 p/cm³ über den ganzen Messzeitraum.

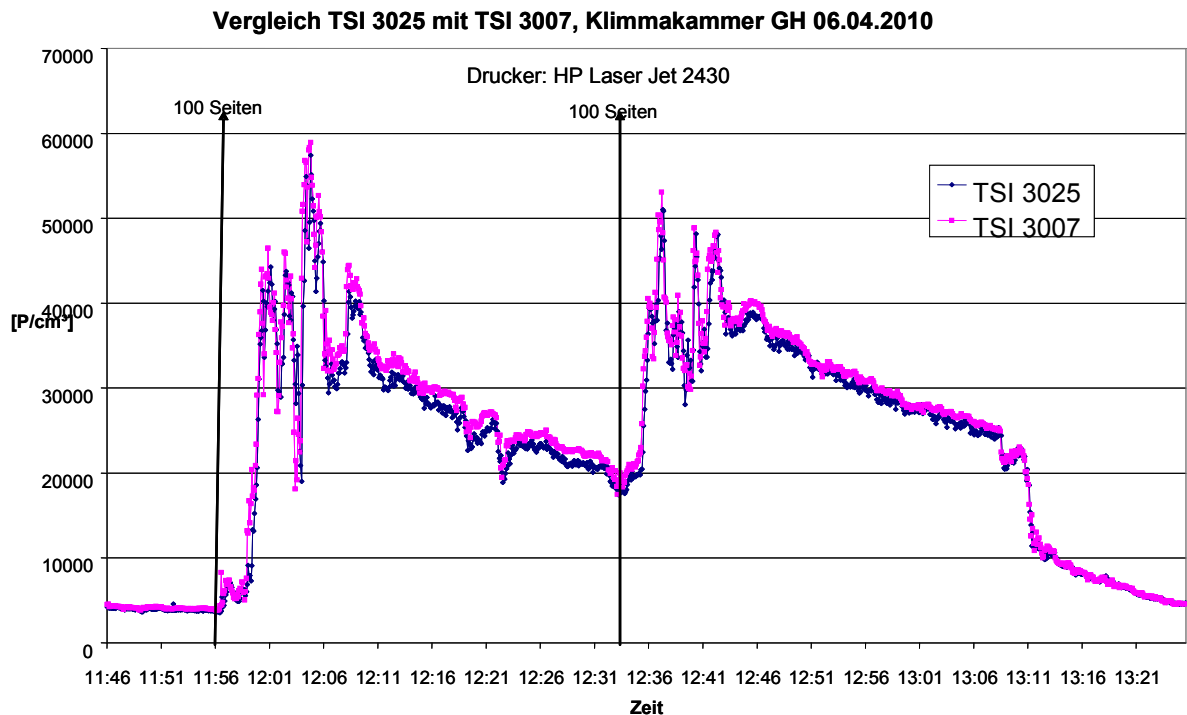


Abbildung 9: UFP-Messung mit beiden TSI-Modellen (3007 und 3025) im Vergleich. Die UFP-Konzentrationen sind in p/cm^3 angegeben.

2.6.2 Feinstäube

Die Feinstaubkonzentration wurde mit einem Aerosolspektrometer (1.106 Grimm) im einminütigen Zeitintervall gemessen.

Das Messverfahren beruht auf der Streulichtmessung der Einzelpartikel. Dabei dient ein Halbleiterlaser als Lichtquelle. Die Staubpartikel, die den Laserstrahl passieren, streuen das Licht. Das Licht, welches senkrecht zur Laserstrahlrichtung gestreut wird, wird von einem Spiegel auf eine Diode gelenkt. Das Signal der Diode wird verstärkt und in Größenklassen unterteilt, wodurch gleichzeitig eine Größenbestimmung der Partikel möglich wird. Die Unterteilung erfolgt in acht Größenklassen zwischen $0,35 \mu\text{m}$ und $6,5 \mu\text{m}$. Die Messwerte werden dabei als Massenkonzentration ($\mu\text{g/m}^3$) angegeben.

2.6.3 Staubgebundene Endotoxine

Da bekanntlich Endotoxine Entzündungsreaktionen auslösen können, wurden diese in der Innenraumluft der Klimakammer bestimmt. Exemplarische Messungen wurden durchgeführt. Diese ergaben keinerlei erhöhte Konzentrationen. Die Messwerte lagen für alle drei Drucker im üblichen Bereich (2-4 EU/m³) für Innenräume.

2.6.4 CO₂, Luftfeuchtigkeit und Temperatur

Kohlenstoffdioxid-Konzentration (ppm), Luftfeuchtigkeit (%) und Temperatur (°C) wurden mittels des Gerätes Q-Trak, Driesen+Kern GmbH, Bad Bramstedt, im einminütigen Zeitintervall gemessen.

2.7 Statistische Methoden

Die Darstellung der Daten erfolgte mittels Einzelwerten sowie Berechnung von Mittelwerten vor bzw. nach Exposition für das jeweilige Kollektiv.

Für die tabellarisch zusammenfassende Darstellung der Daten wurden zusätzlich die Mediane sowie die 25 %- und 75 %-Quartile (Q1 bzw. Q3) ermittelt. Daneben berechneten wir die Standardabweichungen zur besseren Veranschaulichung der Daten. Jedoch verzichteten wir - aufgrund einer zu großen Streuung - für einige Parameter auf deren Standardabweichungen.

Statistische Vergleiche erfolgten für unsere verbundenen Stichproben mittels paarigen t-Tests und - bei mehr als zwei Variablen - mittels Varianzanalysen (ANOVA) im repeated-measures-Design. Ferner wurden je nach Fragestellung die Friedman's Varianzanalyse und der Konkordanzkoeffizient nach Kendall eingesetzt. Statistisch signifikant galt für den Fehler erster Art (alpha) ein Wert, der kleiner oder gleich $p = 0,05$ war.

Die statistischen Analysen erfolgten mittels des Statistikprogramms STATISTIKA für Windows-Systeme.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv

Das Probandenkollektiv wurde durch Aushänge an unterschiedlichen Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität und durch eine Anzeige im Intranet der medizinischen Fakultät der LMU rekrutiert.

Die Probanden wurden nach einer telefonischen Erklärung des Projektes zur Voruntersuchung eingeladen, um Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen.

Probanden, die eine Lungenfunktion mit einem FEV1-Wert $< 90\%$ u./o. einem Tiffeneau (FEV1/FVC %) $< 80\%$ aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin durften Probanden, die eine positive Symptomatik der Atemwege und gleichzeitig erhöhte NO-Werte aufwiesen, an der Studie nicht teilnehmen. Ein Proband, der höhere NO-Werte erzielte, aber keine Symptomatik sowie keine Obstruktion in der Lungenfunktionsanalyse zeigte und eine normale NO-CO-Diffusionskapazität aufwies, wurde in die Studie aufgenommen.

Alle Probanden waren anamnestisch Nichtraucher. Jedoch berichteten vier Probanden über einen vergangenen Nikotingenuss (einer hatte zuletzt vor 2 Jahren aufgehört). Keiner der Probanden litt unter einer Erkrankung, die eine Teilnahme an der Studie nicht ermöglicht hätte. Eine Probandin litt unter einer Schilddrüsen-Unterfunktion, die seit Jahren mit L-Thyroxin behandelt wurde. Eine Patientin zeigte erhöhte Cholesterin-Werte und nahm diesbezüglich Simvastatin. Eine Patientin litt unter einer chronischen Depression, die mit Cipralex behandelt wurde. Bei allen drei Probanden wurde die Medikation während der gesamten Zeit der Studien-Teilnahme beibehalten.

Die Probanden konnten sich während des Voruntersuchungstages mit den Untersuchungen und der Klimakammer vertraut machen. Vor allem bei der Spirometrie und Lungenfunktionsanalyse, aber auch beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test konnten die Probanden durch Üben ihre maximale Leistung erreichen und anschließend an den Expositionstagen auch erzielen. Somit wurde eine bessere Compliance der Probanden während der Expositionstage erreicht.

Tabelle 1: Charakteristika des Kollektivs, ermittelt am Tag der Voruntersuchungen (n = 22).

Probanden-Charakteristika	Mittelwert	% des Sollwertes
N	22	
Weiblich	11	—
Alter, J	34,45 ± 13,09	—
Größe, cm	171,55 ± 7,97	—
Gewicht, kg	71,23 ± 13,15	—
Vitalparameter		
RRsys, mmHg	126 ± 12,65	—
RRdia, mmHg	80 ± 9,57	—
Puls, min ⁻¹	69 ± 12,5	—
Exhaliertes CO		
EeCO, ppm	2,2 ± 1,4	—
Exhaliertes NO		
FeNO, ppb	19,65 ± 7,64	—
AlNO, ppb	3,51 ± 0,93	—
NO-CO Diffusionskapazität		
DLNO mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	45,5 ± 11,07	—
DLCO mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	9,12 ± 2,29	—
DLNO/DLCO, %	5 ± 0,23	—
Dm, mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	23,08 ± 5,64	—
Vc, mL	66,06 ± 17,53	—
KNO mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	8,09 ± 1,21	—
KCO mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,62 ± 0,23	—
Bodyplethysmographie/Spirometrie		
FEV ₁ , L	3,87 ± 0,8	109,01 ± 12,41
FVC, L	4,61 ± 1,01	109,73 ± 13,61
FEV ₁ /FVC, %	84,45 ± 5,8	99,71 ± 6,06
Reff, kPa x s x L ⁻¹	0,17 ± 0,06	57,21 ± 18,9
SReff, kPa x s	0,56 ± 0,19	52,92 ± 19,47
ITGV, L	2,82 ± 0,46	92,33 ± 11,96
RV, L	1,3 ± 0,29	74,93 ± 15,11
TLC, L	5,85 ± 1,09	95,61 ± 7,29

3.2 Ergebnisse der Innenraumluft-Messung

3.2.1 Reihenfolge der Expositionen

Drei Probanden wurden zuerst gegenüber High-Emitter-Emissionen ausgesetzt, wohingegen bei den restlichen 19 Probanden die erste Exposition gegenüber dem Low-Emitter erfolgte. Bei 7 der Probanden erfolgte im Anschluss an den Laserdruckerexpositionen eine dritte Exposition gegenüber Tintenstrahldruckeremissionen.

3.2.2 Ultrafeine Partikel

Die UFP-Messungen zeigten bei der Benutzung des Low-Emitter über eine Messzeit von 75 Minuten und bei einem Druckvorgang von insgesamt 350-400 Seiten einen Mittelwert zwischen 1.684 bis 6.099 p/cm^3 . Bei Benutzung des High-Emitter zeigten sich unter den gleichen experimentellen Bedingungen - gleiche Zeitspanne und gleicher Druckvorgang - Mittelwerte zwischen 28.360 und 99.900 p/cm^3 . Im Vergleich emittierte der High-Emitter also eine um den Faktor zehn höhere UFP-Konzentration als der Low-Emitter. Während der Exposition gegenüber dem Tintenstrahldrucker wurden ähnliche UFP-Werte gemessen wie beim Low-Emitter.

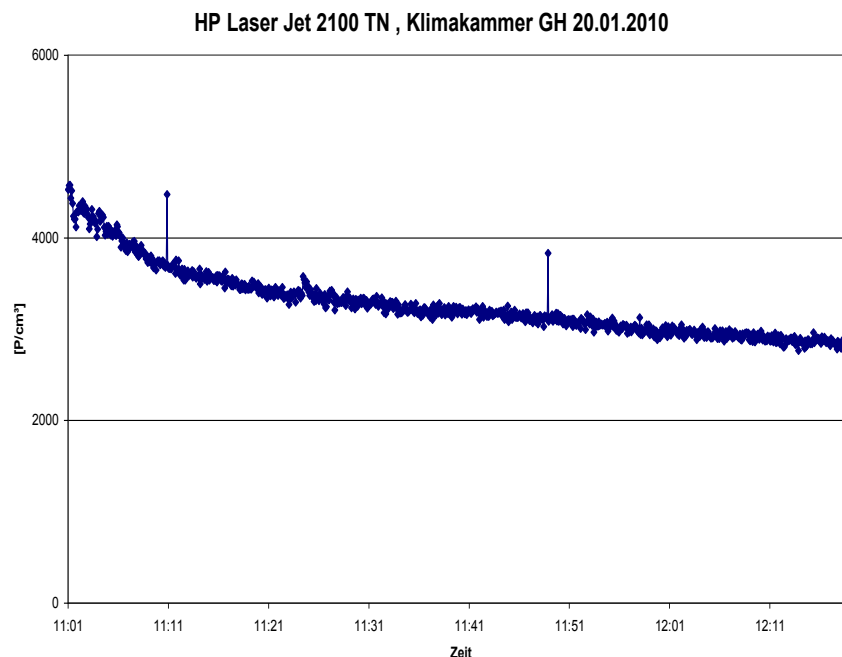


Abbildung 10: UFP-Messung in der Klimakammer bei Benutzung des Low-Emitter (insgesamt 400 Seiten). Die UFP-Konzentration ist in p/cm^3 angegeben.

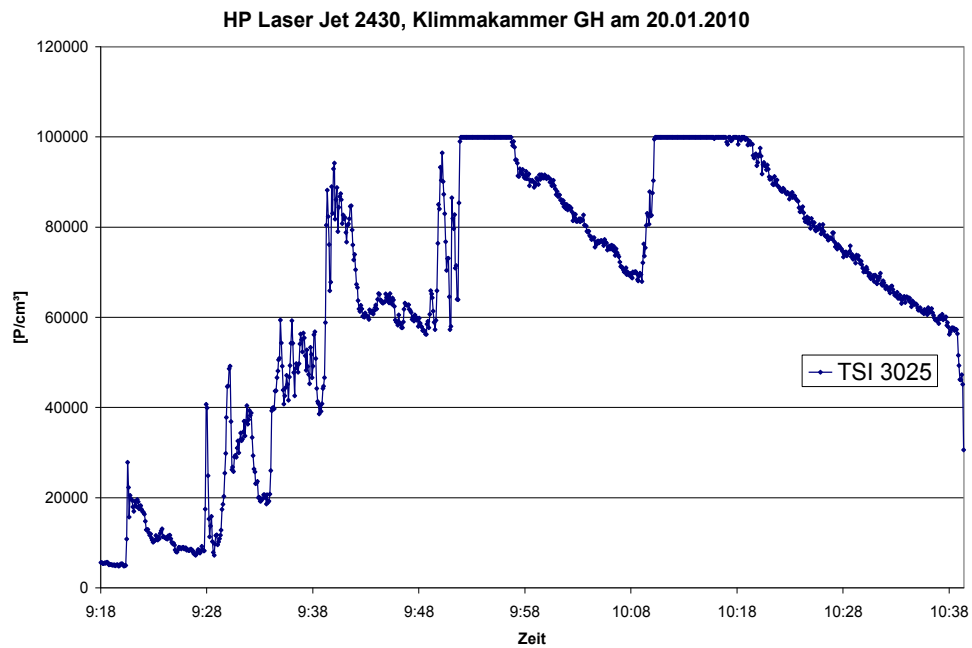


Abbildung 11: UFP-Messung in der Klimakammer bei Benutzung des High-Emitter (insgesamt 400 Seiten). Die UFP-Konzentration ist in p/cm^3 angegeben.

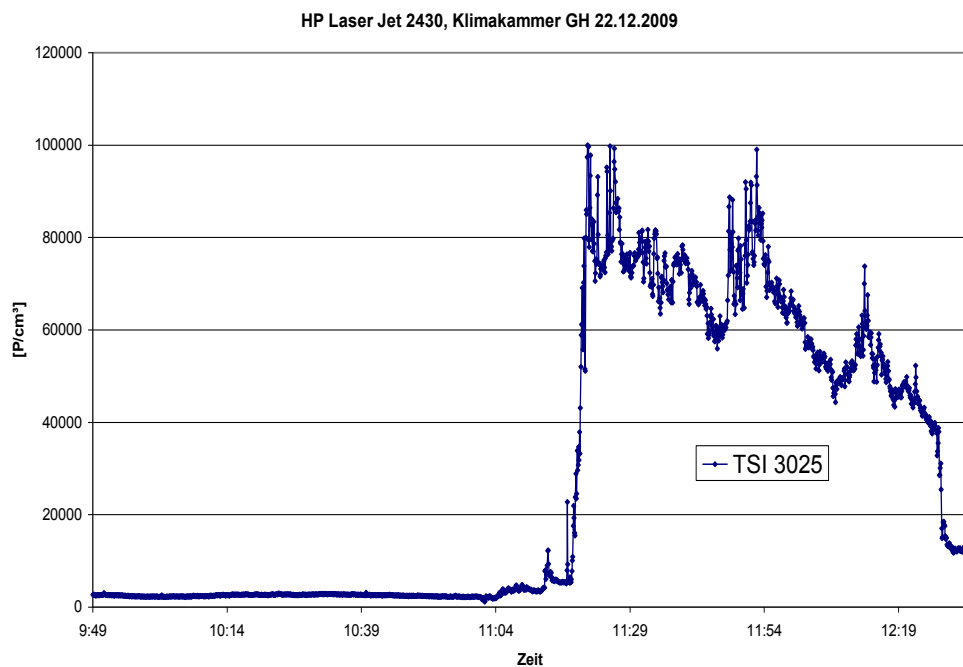


Abbildung 12: UFP-Messung in der Klimakammer bei Benutzung des Low-Emitter und anschließend des High-Emitter (jeweils 400 Seiten). Die UFP-Konzentration ist in p/cm^3 angegeben.

3.2.3 Feinstäube

Die Feinstaubmessungen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei Benutzung beider Laserdrucker und des Tintenstrahldruckers.

In Abbildung 12 ist zuerst die Immissionsrate nach Exposition gegenüber dem Low-Emitter dargestellt. Innerhalb der ersten 75 Minuten wurden 350 Seiten gedruckt.

Die gemessenen Immissionen sind in drei Fraktionen unterteilt: Partikel mit einem Durchmesser $< 7 \mu\text{m}$, $< 2,5 \mu\text{m}$ und $> 1 \mu\text{m}$ (PM 7,0, PM 2,5 und PM 1,0). Die größte Partikelfraktion PM 7,0 erreichte Konzentrationen von knapp über $110 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Wegen unterschiedlicher Aktivitäten wie beispielsweise durch Türöffnen stiegen punktuell die Werte auf über $900 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Anschließend folgte die Exposition gegenüber dem High-Emitter. 400 Seiten wurden innerhalb von 75 Minuten gedruckt. Die gemessene Feinstaubkonzentration für PM 7,0 erreichte Werte von knapp über $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$, was einer leichten Erhöhung gegenüber dem Low-Emitter entspricht.

Der allgemeine Staubgrenzwert liegt für einzuatmende Luft bei $4.000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und für alveolengängige Stäube bei $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DFG, 2009). Die in der Klimakammer gemessenen Feinstaubkonzentrationen lagen mit einem Mittelwert um $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ weit unterhalb dieser Staubgrenzwerte.

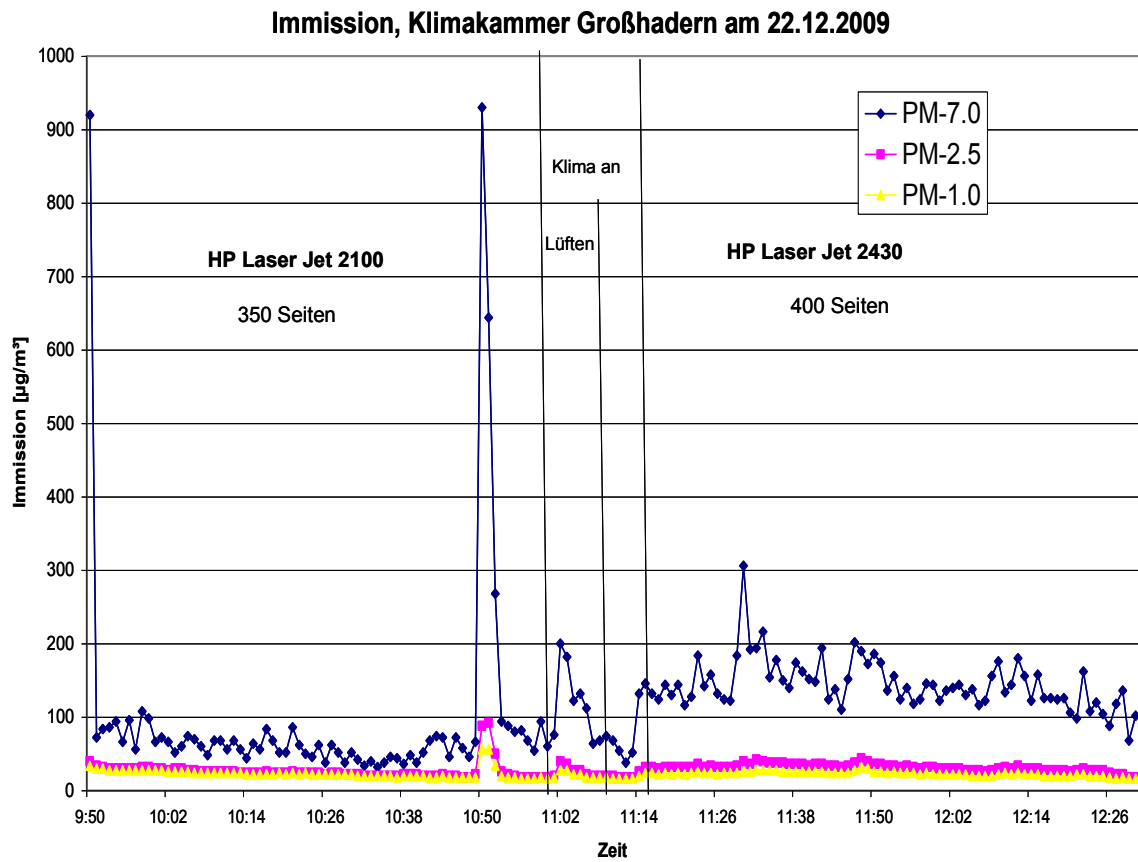


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Feinstaubmessungen (PM 7,0; PM 2,5; PM 1,0) in der Klimakammer bei Benutzung des Low-Emitter und anschließend des High-Emitter. Pro Drucker wurden jeweils 400 Seiten gedruckt. Die Feinstaub-Konzentrationen sind in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ angegeben.

Bezüglich der Messwerte siehe Anmerkung zu Tabelle 2.

3.2.4 CO₂, T°C und relative Luftfeuchtigkeit

Die CO₂-Konzentration zeigte während des Druckvorgangs beider Laserdrucker und des Tintenstrahldruckers einen Mittelwert von knapp über 1.000 ppm. Der lufthygienische Zielwert der CO₂-Innenraumluftkonzentration liegt ebenfalls bei 1.000 ppm (Pettenkofer-Zahl), so dass Auswirkungen auf das Allgemeinbefinden der Probanden durch die gemessenen CO₂-Konzentrationen nicht zu erwarten waren (MAK-Wert: 5.000 ppm).

Die Temperaturmessung zeigte einen Anstiegstendenz von 5°C über die gesamte Expositionsdauer für beide Laserdrucker sowie für den Tintenstrahldrucker.

Die Luftfeuchtheitsmessung zeigte konstante Werte über die gesamte Expositionszeit gegenüber beiden Laserdruckern und dem Tintenstrahldrucker. Zwischen den Drucker-Expositionen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

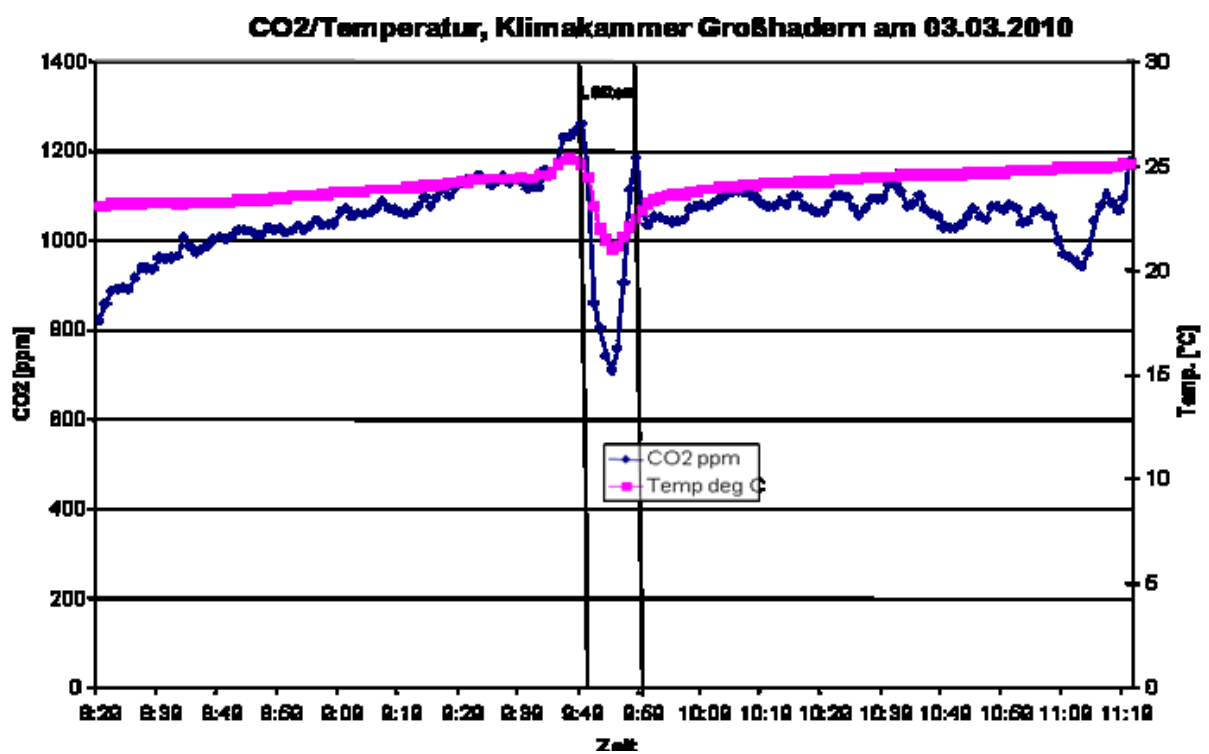


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der CO₂-Konzentration und der Temperatur in der Klimakammer bei Benutzung des Low-Emitter und anschließend des High-Emitter. Pro Drucker wurden jeweils 400 Seiten gedruckt. Die CO₂-Konzentration ist in ppm angegeben und die Temperatur in °C.

Tabelle 2: Mittelwerte, Minimum und Maximum von ultrafeinen Partikeln (UFP), Feinstäuben, CO₂, T°C und relativer Luftfeuchtigkeit (rh) während der Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker

	UFP	Mittelwert	Minimum	Maximum
Low-Emitter	[P/cm ³]	3325,09	2514,34	5029,23
High-Emitter	[P/cm ³]	41289,18	5423,91	90534,64
Tintenstrahldrucker	[P/cm ³]	3513,29	2561,43	7703,57
	Feinstäube	Mittelwert	Minimum	Maximum
Low-Emitter	[µg/m ³]	175,42	151,16	238,53
High-Emitter	[µg/m ³]	166,18	132,35	234,12
Tintenstrahldrucker	[µg/m ³]	262,67	240,00	304,00
	CO₂	Mittelwert	Minimum	Maximum
Low-Emitter	ppm	1030,38	863,38	1191,43
High-Emitter	ppm	999,00	791,82	1151,50
Tintenstrahldrucker	ppm	1057,67	789,33	1195,17
	Temperatur	Mittelwert	Minimum	Maximum
Low-Emitter	°C	24,69	22,69	26,33
High-Emitter	°C	23,71	22,21	24,97
Tintenstrahldrucker	°C	24,02	21,32	25,32
	Rh	Mittelwert	Minimum	Maximum
Low-Emitter	[%]	54,60	52,34	57,29
High-Emitter	[%]	56,40	52,68	59,42
Tintenstrahldrucker	[%]	58,93	56,08	61,10

Anmerkung: Vor Abgabe der Arbeit stellte sich heraus, dass das Gerät zur Feinstaubmessung einen bislang unbemerkten Kalibrierfehler aufwies, vor allem bei großen Partikeln. Es ist nicht klar, ob dieser Fehler auch zum Zeitpunkt der Messung bestand, allerdings ist dies wahrscheinlich. Als Folge ist anzunehmen, dass die in der Tabelle angegebenen gravimetrischen Werte für Feinstäube um eine Größenordnung zu hoch sind, da die großen Partikel zur Masse besonders stark beitragen. Die Ergebnisse der Arbeit sind hiervon nicht berührt, da die reale Feinstaubexposition somit deutlich niedriger gelegen haben dürfte als die gemessene und die Vergleichbarkeit zwischen Low-Emitter und High-Emitter bezüglich einer niedrigen Feinstaubexposition sowie der angestrebte Unterschied zwischen beiden Expositionen bezüglich der UFP erhalten bleiben.

3.3 Vergleichbarkeit der Ausgangswerte

Um mögliche Unterschiede zwischen den drei Expositionstagen statistisch zu prüfen, wurden die Ausgangswerte mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen.

Ausgangswerte der Vitalparameter und des exhalieren CO.

Eine Vergleichbarkeit der Expositionstage war gegeben, da die Analyse mittels ANOVA keine signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte der Vitalparameter bzw. des exhalieren CO zwischen den Expositionstagen ergab (s. Tab. 8).

Ausgangswerte des exhalieren NO

Eine Vergleichbarkeit der Expositionstage war gegeben, da die Analyse mittels ANOVA (Friedman-Test) keine signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte von FeNO und des alveolären NO zwischen den Expositionstagen ergab (s. Tab. 22 im Anhang).

Ausgangswerte der NO-CO-Diffusionskapazität

Auch hier war eine Vergleichbarkeit der Expositionstage gegeben, da die Analyse mittels ANOVA keine signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte der NO-CO-Diffusionskapazität ergab (s. Tab. 23 im Anhang).

Ausgangswerte der Lungenfunktion

Eine Vergleichbarkeit der Expositionstage war gegeben, da die Analyse mit Hilfe von ANOVA keine signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte der Lungenfunktionsprüfung ergab (s. Tab. 24 im Anhang).

Konzentrations-Test d2

Eine Vergleichbarkeit der Expositionstage war gegeben, da die Analyse mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte des Konzentrationstests zwischen den Expositionstagen ergab.

Symptomen-Fragebogen

Auch hier war eine Vergleichbarkeit der Expositionstage gegeben, da die Analyse mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte zwischen den Expositionstagen ergab.

Nasensekrete

Der statistische Vergleich der Ausgangswerte für Nasensekretvolumen, absolutes ECP und absolutes IL-1 β (aIL-1 β) ergab keine signifikanten Unterschiede (absolute Werte = Konzentration x Nasensekret-Volumen).

Hingegen ergab die statistische Auswertung der Ausgangswerte des absoluten IL-6 (aIL-6) und IL-8 (aIL-8) signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Hierbei wurden die Ausgangswerte mittels ANOVA (Friedman-Test) verglichen.

Tabelle 3: p-Werte (ANOVA) für den Vergleich der Ausgangswerte der Nasensekretuntersuchung (aECP: absolutes ECP; aIL-1 β : absolutes IL-1 β ; aIL-6: absolutes IL-6; aIL-8: absolutes IL-8).

	p-Wert	p-Wert
Ausgangswerte-Vergleich	VU, vor Low- u. High-Emitter	VU, vor Low-, High-Emitter u. Tintenstrahldrucker
Nasensekretvolumen	0,02	0,42
aECP	0,07	0,41
aIL-1 β	0,16	0,12
aIL-6	0,01	0,58
aIL-8	0,01	0,48

Tabelle 4: Ausgangswerte für absolutes ECP (aECP) und Volumen des Nasensekrets nach Expositionstagen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7), Q1 und Q3 = Quartile

	aECP	Mittelwert	Q1	Q3
Voruntersuchung	µg	9,40	1,19	19,90
vor Low-Emitter	µg	17,79	0,00	19,71
vor High-Emitter	µg	15,00	0,00	17,50
vor Tintenstrahldrucker	µg	14,98	1,59	22,63
	Volumen	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	µL	210,00	142,50	305,00
vor Low-Emitter	µL	305,00	155,00	427,50
vor High-Emitter	µL	230,00	140,00	310,00
vor Tintenstrahldrucker	µL	220,00	190,00	225,00

Tabelle 5: Ausgangswerte für die absoluten Werte (aIL-1β; aIL-6; aIL-8) nach Expositionstagen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7), Q1 und Q3 = Quartile

	aIL-1β	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	pg	6,83	1,27	14,63
vor Low-Emitter	pg	14,35	3,76	20,86
vor High-Emitter	pg	9,52	5,47	27,13
vor Tintenstrahldrucker	pg	10,10	1,24	15,56
	aIL-6	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	pg	10,49	6,61	18,95
vor Low-Emitter	pg	19,07	10,51	40,42
vor High-Emitter	pg	8,31	2,95	14,86
vor Tintenstrahldrucker	pg	5,25	2,38	19,77
	aIL-8	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	pg	746,90	456,64	1102,05
vor Low-Emitter	pg	1287,85	775,30	1708,25
vor High-Emitter	pg	830,82	444,12	1422,44
vor Tintenstrahldrucker	pg	860,98	418,50	996,87

3.4 Ergebnisse der Untersuchungen

3.4.1 Vitalparameter

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Test ergab keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Exposition gegenüber allen drei Druckern. Hingegen zeigte sich eine signifikante Senkung des Pulses nach Exposition mit allen drei Druckern.

Tabelle 6: Werte vor und nach Exposition sowie Änderung von RRsys und RRdia nach Druckerexpositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7).

	RRsys	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmHg	125,23	15,11	128,00	113,00	134,00
nach Exposition	mmHg	127,14	14,05	127,00	116,25	139,50
Änderung n. Exposition	mmHg	1,91	7,71	2,00	-3,00	8,25
High-Emitter						
vor Exposition	mmHg	124,45	10,76	126,00	115,50	131,75
nach Exposition	mmHg	124,59	11,77	124,00	116,00	134,50
Änderung n. Exposition	mmHg	0,14	10,11	0,00	-4,75	7,00
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmHg	122,86	9,46	121,00	120,00	129,00
nach Exposition	mmHg	118,43	8,12	119,00	114,50	124,00
Änderung n. Exposition	mmHg	-4,43	8,10	-2,00	-9,00	-0,50
	RRdia	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmHg	81,55	8,63	83,50	74,25	88,50
nach Exposition	mmHg	81,86	9,96	84,50	72,75	90,00
Änderung n. Exposition	mmHg	0,32	7,50	0,50	-4,75	5,75
High-Emitter						
vor Exposition	mmHg	80,18	7,51	81,00	74,75	83,50
nach Exposition	mmHg	79,77	8,10	79,00	76,25	84,25
Änderung n. Exposition	mmHg	-0,41	7,82	0,50	-4,75	4,75
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmHg	79,57	3,15	80,00	78,00	82,00
nach Exposition	mmHg	78,43	6,27	80,00	76,00	82,00
Änderung n. Exposition	mmHg	-1,14	4,02	0,00	-4,00	1,50

Tabelle 7: Werte vor und nach Exposition sowie Änderung von Puls und SpO₂ nach Druckerexpositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7).

	Puls	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	min ⁻¹	73,50	12,55	73,50	67,50	79,25
nach Exposition	min ⁻¹	62,36	9,84	61,50	55,50	67,25
Änderung n. Exposition	min ⁻¹	-11,14	9,87	-11,50	-15,00	-4,75
High-Emitter						
vor Exposition	min ⁻¹	71,05	11,40	70,00	63,25	79,50
nach Exposition	min ⁻¹	60,50	10,50	59,00	54,00	68,75
Änderung n. Exposition	min ⁻¹	-10,55	8,94	-9,50	-16,00	-4,75
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	min ⁻¹	75,57	14,29	77,00	67,00	84,00
nach Exposition	min ⁻¹	61,71	9,21	62,00	57,00	63,50
Änderung n. Exposition	min ⁻¹	-13,86	6,82	-15,00	-18,50	-9,00
	SpO₂	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	%	97,36	1,71	98,00	96,00	98,00
nach Exposition	%	97,50	1,10	98,00	97,00	98,00
Änderung n. Exposition	%	0,14	1,93	0,00	-1,00	1,00
High-Emitter						
vor Exposition	%	97,41	1,33	98,00	97,00	98,00
nach Exposition	%	97,75	0,97	98,00	97,25	98,00
Änderung n. Exposition	%	0,34	1,54	0,00	0,00	1,00
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	%	97,29	1,60	98,00	97,00	98,00
nach Exposition	%	97,43	1,27	98,00	97,00	98,00
Änderung n. Exposition	%	0,14	2,19	0,00	-1,00	1,00

3.4.2 Exhalierendes CO

Beim Vergleich der Vor- und Nach-Werte mittels Wilcoxon-Test wurden bei allen drei Druckern signifikante Unterschiede beobachtet. Diese Erhöhung beruhte auf der zuvor durchgeführten NO-CO-Diffusionskapazitätsmessung, bei der der Proband eine bestimmte CO-Menge inhalierte. Die drei Änderungen des exhalierenden CO nach Exposition gegenüber den drei Druckern wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen und ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Werte vor und nach Exposition sowie Änderung des exhalierenden CO (EeCO) nach Druckerexpositionen geordnet (n= 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7), Q1 und Q3: Quartile.

	EeCO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	ppm	1,91	0,87	2,00	1,25	2,00
nach Exposition	ppm	6,73	1,16	7,00	6,00	7,75
Änderung n. Exposition	ppm	4,82	1,05	5,00	4,00	5,00
High-Emitter						
vor Exposition	ppm	1,82	0,91	2,00	1,00	2,00
nach Exposition	ppm	6,41	1,47	6,00	5,25	7,75
Änderung n. Exposition	ppm	4,59	1,26	5,00	4,00	5,00
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	ppm	1,14	0,90	1,00	0,50	2,00
nach Exposition	ppm	5,71	1,70	5,00	4,50	7,00
Änderung n. Exposition	ppm	4,57	1,27	5,00	3,50	5,50

3.4.3 Exhalieretes NO

Um mögliche Unterschiede zwischen den Werten des exhaliereten Standard-FeNO sowie des alveolären NO vor und nach Exposition zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels Wilcoxon-Test und mittels t-Test für gepaarte Stichproben verglichen.

Hierbei fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Werte des Standard-FeNO in der Gesamtgruppe der Probanden, jedoch signifikante Unterschiede für die alveolären NO-Werte (AlNO) bei der Exposition gegenüber beiden Laserdruckern (Tab. 11).

Nach Exposition mit dem Low-Emitter wurde $p < 0,007$ beobachtet und nach High-Emitter-Exposition sogar $p < 0,0003$ (Tab. 12). Zur Überprüfung wurden die log-Werte des alveolären NO mittels t-Test für gepaarte Stichproben verglichen; es ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede bei beiden Laserdruckern (Tab. 13).

Die Änderungen des exhaliereten NO und des alveolären NO nach Exposition wurden für alle drei Expositionen mittels ANOVA verglichen und zeigten keinen signifikanten Unterschied.

In Tabelle 9 und 10 sind die Werte für exhalieretes NO (FeNO) und alveoläres NO (AlNO) nach Expositionstagen geordnet.

Tabelle 9: Werte vor und nach Exposition sowie Änderung von FeNO nach Druckerexpositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 = Quartile

	FeNO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	ppb	17,66	6,62	16,05	12,65	20,39
nach Exposition	ppb	18,01	6,98	16,70	14,45	19,98
Änderung nach Exposition	ppb	0,35	2,06	0,50	-0,70	1,78
High-Emitter						
vor Exposition	ppb	17,72	5,97	18,20	12,60	20,98
nach Exposition	ppb	18,06	6,59	18,40	12,23	19,95
Änderung nach Exposition	ppb	0,34	1,69	0,25	-0,80	1,25
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	ppb	21,19	12,77	18,20	15,55	18,70
nach Exposition	ppb	22,07	12,18	19,10	16,05	20,45
Änderung nach Exposition	ppb	1,13	2,02	1,25	-0,20	2,15

Tabelle 10: Werte vor und nach Exposition sowie Änderung von AINO nach Druckerexpositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7), Q1 und Q3: Quartile.

	AINO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	ppb	3,56	0,67	3,57	3,10	3,93
nach Exposition	ppb	3,14	0,73	3,01	2,65	3,90
Änderung nach Exposition	ppb	-0,42	0,66	-0,39	-0,81	-0,03
High-Emitter						
vor Exposition	ppb	3,60	0,84	3,70	2,94	4,00
nach Exposition	ppb	2,92	0,60	2,90	2,39	3,30
Änderung nach Exposition	ppb	-0,67	0,74	-0,65	-1,21	-0,21
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	ppb	4,02	0,98	3,69	3,34	4,44
nach Exposition	ppb	3,32	0,35	3,20	3,15	3,58
Änderung nach Exposition	ppb	-0,38	0,46	-0,37	-0,84	-0,11

Tabelle 11: p-Werte für FeNO beim Vergleich vor und nach Exposition mittels Wilcoxon-Test geordnet nach Druckerexpositionen.

Vergleich vor und nach Exposition	p-Wert
Low-Emitter	0,613646
High-Emitter	0,360415
Tintenstrahldrucker	0,275439

Tabelle 12: p-Werte für AINO vor und nach Exposition mittels Wilcoxon-Test geordnet nach Druckerexpositionen.

Vergleich vor und nach Exposition	p-Wert
Low-Emitter	0,006923
High-Emitter	0,000341
Tintenstrahldrucker	0,094704

Tabelle 13: p-Werte für log AINO vor und nach Exposition mittels t-Test geordnet nach Druckerexpositionen.

Vergleich vor und nach Exposition	p-Wert
Low-Emitter	0,0034
High-Emitter	0,001
Tintenstrahldrucker	0,075

In Abbildung 14 und 15 sind jeweils die Vor- und Nach-Werte für exhalierendes FeNO und alveoläres NO für das gesamte Kollektiv dargestellt. Drucker 1 steht für den Low-Emitter, Drucker 2 für den High-Emitter und Drucker 3 für den Tintenstrahldrucker.

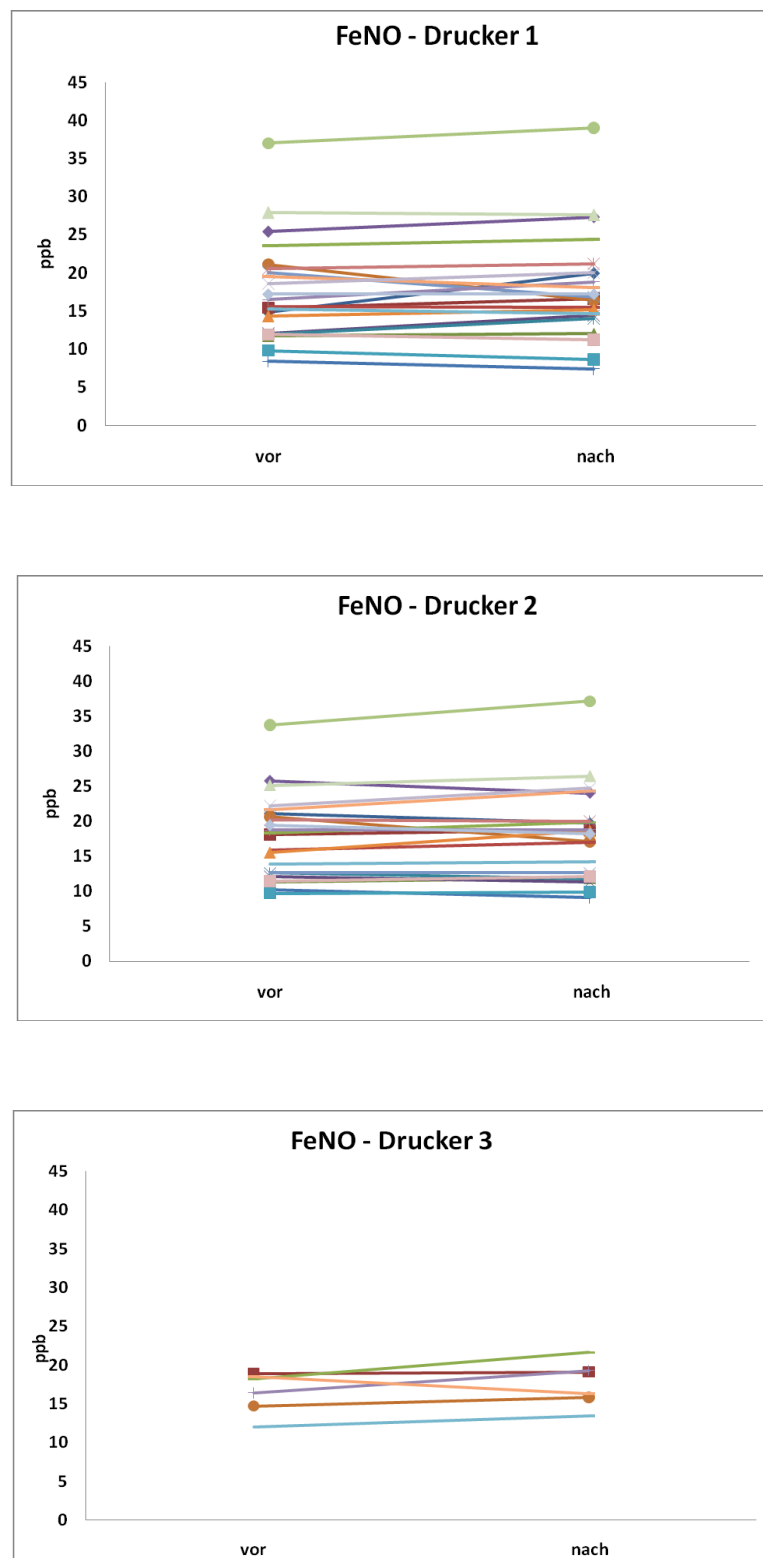


Abbildung 15: Verlauf des exhalieren bronchialen NO (FeNO) für das jeweilige Kollektiv vor und nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Bei Drucker 3: ein Ausreißer mit Vor/Nach: 49,6/49 (es gilt, auch für folgende Grafiken: eine Farbe = ein Proband).

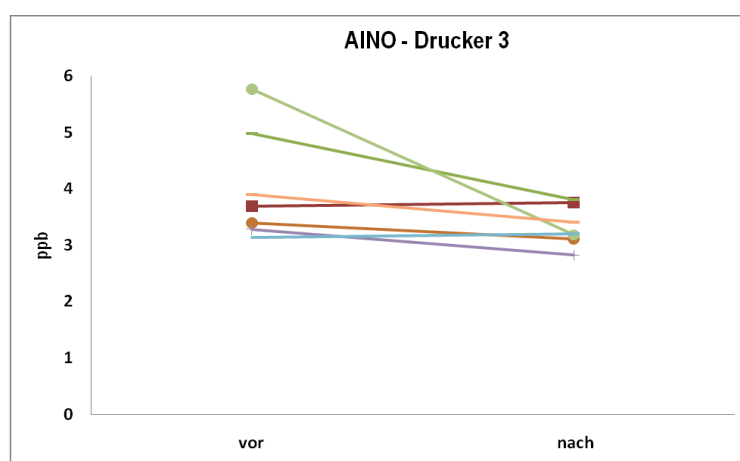
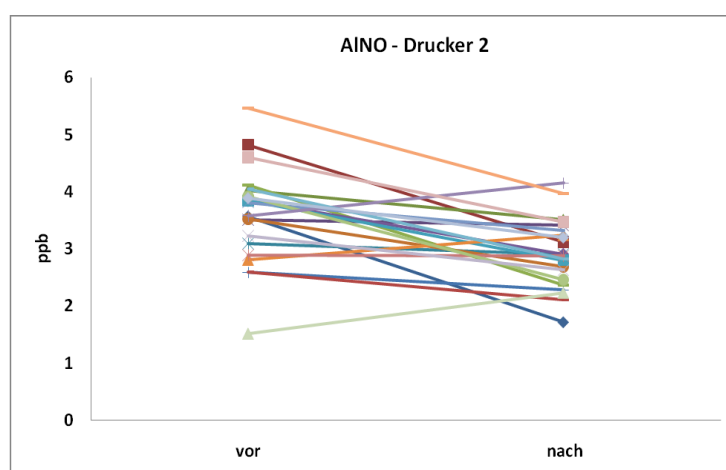
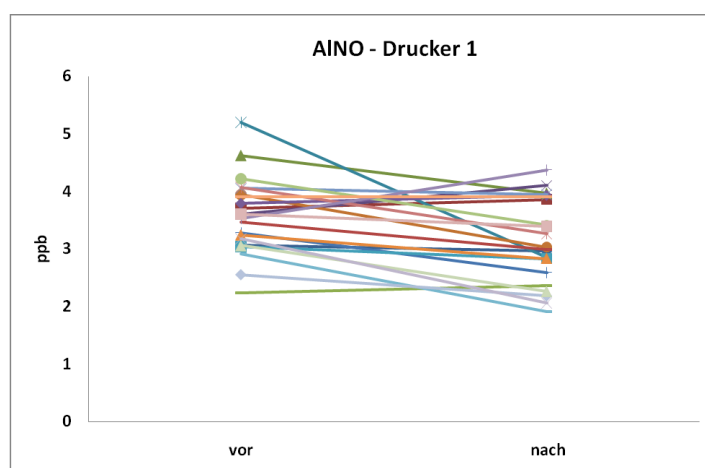


Abbildung 16: Verlauf des alveolären NO (AINO) für das jeweilige Kollektiv vor und nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7).

3.4.4 NO-CO-Diffusionskapazität

Um mögliche Unterschiede zwischen den Werten der NO-CO-Diffusionskapazitätsmessung vor und nach Exposition zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Hierbei fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtgruppe der Probanden. Die Änderungen nach Exposition wurden für alle drei Expositionen mittels ANOVA verglichen. Auch bei dieser Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (siehe Tab. 25 und Tab. 26 im Anhang).

3.4.5 Lungenfunktion

Um mögliche Unterschiede zwischen den Werten der Lungenfunktion vor und nach Exposition zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Hierbei fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtgruppe der Probanden. Die Änderungen nach Exposition wurden für alle drei Expositionen miteinander mittels ANOVA verglichen. Auch bei dieser Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (siehe Tab. 27 und Tab. 28 im Anhang).

3.4.6 Änderung der Zytokine, Interleukine und ECP

Wir bestimmten das Volumen des Nasensekrets sowie Interleukin- und Zytokin-Konzentrationen und ECP-Konzentrationen im Nasensekret vor, unmittelbar nach Exposition und 60 Minuten nach Exposition.

Nasensekret-Volumen

Der Vergleich des Nasensekretvolumen vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber dem Low-Emitter mittels ANOVA ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,04$). Gegenüber High-Emitter-Emissionen zeigte der Test keinen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich der Änderung nach Exposition mit dem Low- bzw. High-Emitter ergab mittels ANOVA keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 14: p-Wert des Vergleich zwischen den Nasensekretvolumen vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition für beide Laserdrucker (n = 22 für Low-Emitter; n = 21 für High-Emitter).

p-Wert		
		vor, unmittelbar nach und 60 Min. nach Exposition
Low-Emitter	Volumen	0,04
High-Emitter	Volumen	0,17

Tabelle 15: p-Werte (ANOVA) der Änderungen des Nasensekretvolumens nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern.

		ANOVA	ANOVA
		Änderung unmittelbar nach Exposition	Änderung 60 min. nach Exposition
Low- vs. High-Emitter	Volumen	0,99	0,22

Tabelle 16: Nasensekretvolumen jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter- und Tintenstrahldrucker-Emissionen, sowie auf die Ausgangsmessung und die unmittelbar nach Expositionsmessung bezogenen Änderungen (Low-Emitter n = 22, HP High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3: Quartile.

	Volumen	Mittelwert	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	µL	366,82	155,00	427,50
unmittelbar nach Exposition	µL	305,91	145,00	347,50
60 min. nach Exposition	µL	250,00	140,00	257,50
Änderung unmittelbar n. Exposition	µL	-60,91	-157,50	107,50
Änderung 60 min. n. Exposition	µL	-116,82	-200,00	15,00
Änderung unmittelbar nach versus 60 min. nach Exposition	µL	-55,91	-177,50	0,00
High-Emitter				
vor Exposition	µL	264,29	140,00	310,00
unmittelbar nach Exposition	µL	203,33	140,00	270,00
60 min. nach Exposition	µL	206,19	110,00	200,00
Änderung unmittelbar n. Exposition	µL	-60,95	-80,00	30,00
Änderung 60 min. n. Exposition	µL	-58,10	-170,00	20,00
Änderung unmittelbar nach versus 60 min. nach Exposition	µL	2,86	-130,00	20,00
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	µL	265,71	190,00	225,00
unmittelbar nach Exposition	µL	207,14	145,00	275,00
60 min. nach Exposition	µL	165,71	100,00	215,00
Änderung unmittelbar n. Exposition	µL	-58,57	-105,00	35,00
Änderung 60 min. n. Exposition	µL	-100,00	-145,00	10,00
Änderung unmittelbar nach versus 60 min. nach Exposition	µL	-41,43	-105,00	5,00

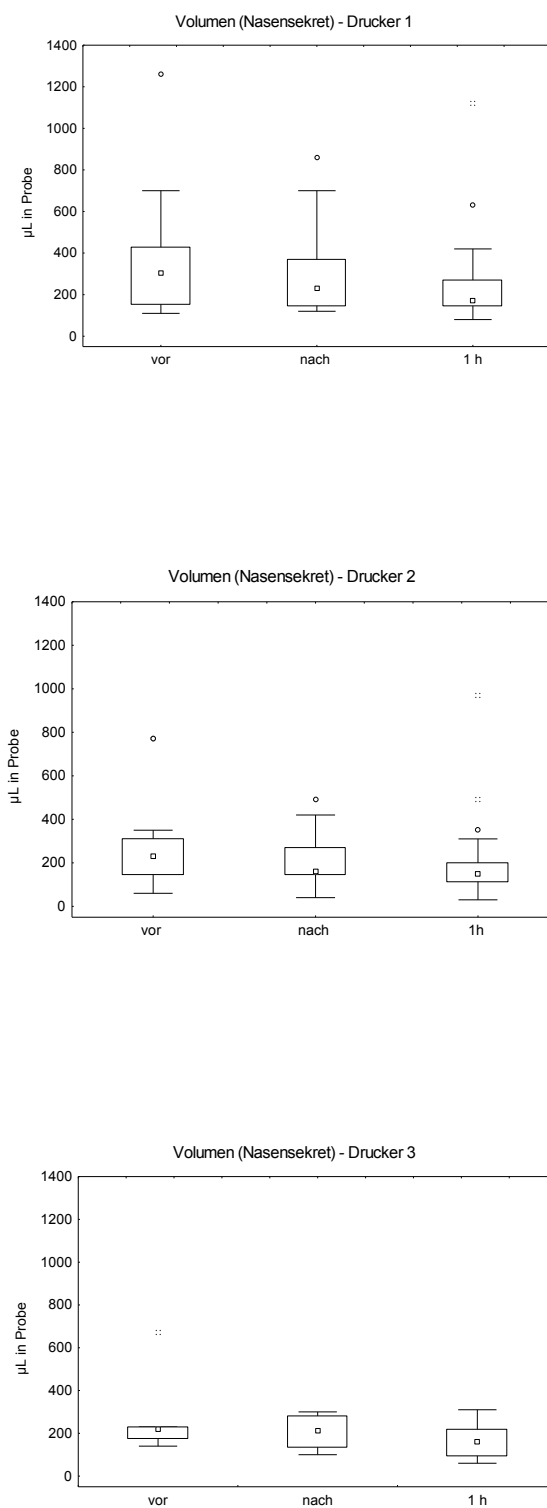


Abbildung 16: Box-Plot des Nasensekretvolumens für das jeweilig gesamte Kollektiv vor, nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter (Drucker 1 mit $n = 22$), High-Emitter (Drucker 2 mit $n = 21$) und Tintenstrahldrucker (Drucker 3 mit $n = 7$).

Interleukine und Chemokine

Die mit Elisa bestimmten Zytokin- und Chemokin-Konzentrationen (siehe Tab. 2 im Anhang) wurden mit dem Nasensekretvolumen multipliziert. Dadurch erhielt man absolute Werte (aIL-1 β ; aIL-6; aIL-8; aECP). Diese Werte entsprechen der gewonnenen Gesamtproduktion des Nasenepithels, unabhängig von der Verdünnung, und werden hier präsentiert.

Um mögliche Unterschiede zwischen den absoluten Werten im Nasensekret vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels ANOVA für gepaarte Stichproben verglichen. Hierbei fanden sich hoch signifikante Unterschiede in der Gesamtgruppe der Probanden für die absoluten Werte aIL-1 β , aIL-6 und aIL-8.

aIL-6 erhöhte sich signifikant nach Exposition gegenüber dem High-Emitter, nicht aber nach Low-Emitter-Emissionen. aIL-8 zeigte eine signifikante Senkung sowohl nach Exposition gegenüber High-Emitter als auch Low-Emitter. aIL-1 β sank signifikant nach Exposition gegenüber High-Emitter-Emissionen.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass die korrigierten Absolutwerte aIL-1 β nur bei der Hälfte unserer Probanden nachweisbar waren. Diese Werte lagen nur knapp über der Nachweisgrenze, so dass die beobachtete aIL-1 β -Senkung nach High-Emitter-Exposition kaum aussagekräftig ist und deshalb hier nicht weiter diskutiert wird.

Die Änderungen unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition wurden für alle drei Expositionen mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Dieser Test ergab keine Unterschiede für die absoluten Werte aIL-1 β , aIL-6 und aIL-8.

Messbare Konzentrationen von IL-2, IL-5, GM-CSF, IFN-gamma und TNF-alpha konnten im Nasensekret nicht festgestellt werden.

Tabelle 17: Absolutes IL-6 (aIL-6) jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker sowie Änderungen versus Ausgangsmessung und Änderungen versus den Werten unmittelbar nach Expositionsmessung (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 = Quartile

	aIL-6	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg	19,07	10,51	40,42
unmittelbar nach Exposition	pg	23,90	9,70	37,84
60 min. nach Exposition	pg	23,71	15,11	43,20
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	0,00	-6,11	12,26
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	4,92	-2,32	14,35
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	2,54	-8,62	10,52
High-Emitter				
vor Exposition	pg	8,31	2,95	14,86
unmittelbar nach Exposition	pg	11,14	4,15	14,58
60 min. nach Exposition	pg	12,96	7,07	26,19
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	1,14	-1,76	4,02
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	6,04	3,14	15,47
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	1,32	-2,76	12,08
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg	5,25	2,38	19,77
unmittelbar nach Exposition	pg	9,83	1,52	18,12
60 min. nach Exposition	pg	13,88	5,64	24,97
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-0,45	-1,37	0,00
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	5,75	0,50	9,40
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	2,76	0,73	10,89

Tabelle 18: Absolutes IL-8 (aIL-8) jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker sowie Änderungen versus Ausgangsmessung und Änderungen versus den Werten unmittelbar nach Expositionsmessung (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 = Quartile

	aIL-8	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg	1287,85	775,30	1708,25
unmittelbar nach Exposition	pg	572,77	305,98	1137,48
60 min. nach Exposition	pg	544,15	239,83	712,96
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-397,34	-779,13	-174,73
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-579,50	-1200,70	-151,20
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	-134,28	-410,81	9,81
High-Emitter				
vor Exposition	pg	830,82	444,12	1422,44
unmittelbar nach Exposition	pg	373,89	239,42	622,86
60 min. nach Exposition	pg	281,34	174,62	535,92
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-207,96	-947,98	-31,02
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-423,39	-981,38	-31,37
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	-58,13	-342,54	15,64
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg	860,98	418,50	996,87
unmittelbar nach Exposition	pg	398,80	190,79	541,73
60 min. nach Exposition	pg	192,78	141,63	390,31
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-263,26	-518,07	-157,34
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-458,36	-734,43	-239,58
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	-99,36	-201,79	-37,78

Tabelle 19: p-Werte der Vergleiche zwischen vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern für die absoluten Werte aIL-6 und aIL-8 (n = 22 für Low-Emitter; n = 21 für High-Emitter).

		p-Wert
		vor, unmittelbar n. u. 60 min nach Exposition
Low-Emitter	aIL-6	0,16
	aIL-8	0,000001
High-Emitter	aIL-6	0,02
	aIL-8	0,0006

Tabelle 20: p-Werte der Änderungen der absoluten Werte aIL-6 und aIL-8 nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern (n = 22 für Low-Emitter; n = 21 für High-Emitter).

		ANOVA	ANOVA
		Änderung unmittelbar nach Exposition	Änderung 60 min. nach Exposition
Low-, High-Emitter	aIL-6	0,50	0,48
	aIL-8	0,72	0,15

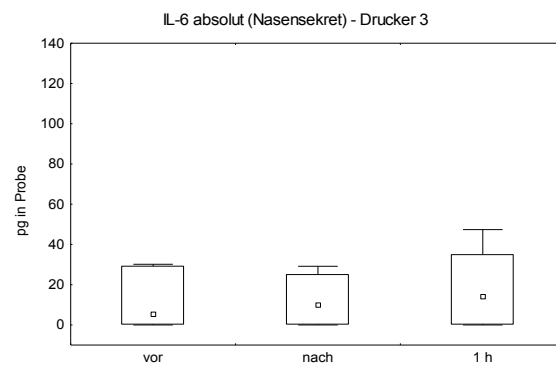
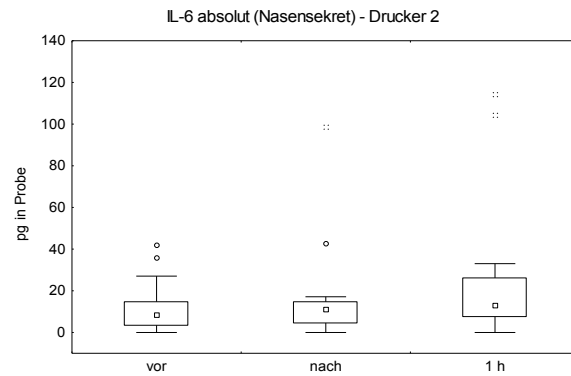
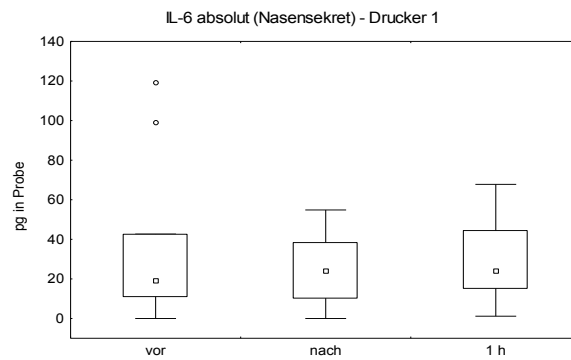


Abbildung 17: Box-Plot des IL-6 für das jeweilige Kollektiv vor, nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter (Drucker 1 mit $n = 22$), High-Emitter (Drucker 2 mit $n = 21$) und Tintenstrahldrucker (Drucker 3 mit $n = 7$). Die absoluten IL-6-Werte sind in pg angegeben.

*zu Drucker 1: folgende Ausreißer wurden zur besseren Sichtung der Grafik nicht aufgetragen: (vor;1339), (vor;303), (vor;234), (nach;1787), (nach;294), (1h;724), (1h;340).

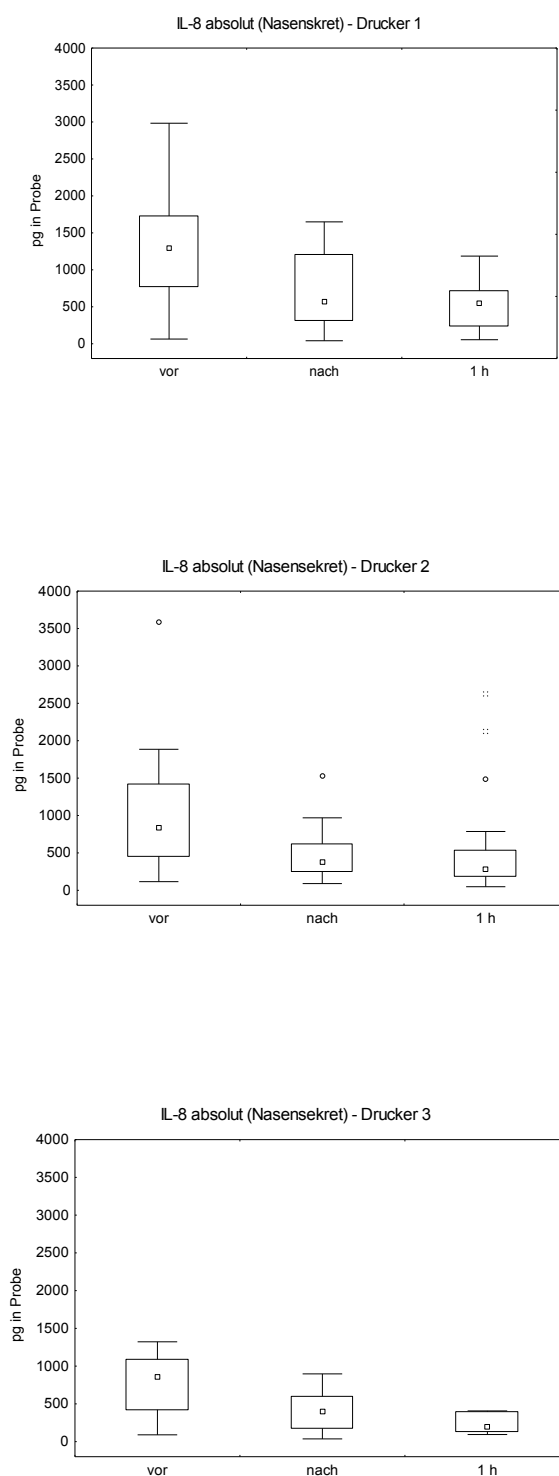


Abbildung 18: Box-Plot des absoluten IL-8 (aIL-8) für das jeweilige gesamte Kollektiv vor, nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter (Drucker 1 mit $n = 22$), High-Emitter (Drucker 2 mit $n = 21$) und Tintenstrahldrucker (Drucker 3 mit $n = 7$). Die absoluten IL-8-Werte sind in pg angegeben.

Eosinophiles kationisches Protein, ECP

Die statistische Auswertung der absoluten ECP-Werte im Nasensekret zeigte beim Vergleich vor, unmittelbar nach und eine Stunde nach Exposition mittels ANOVA keine signifikanten Änderungen.

Beim Vergleich der Änderungen unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition mittels Wilcoxon wurden ebenso keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 21: Absolutes ECP (aECP) jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker sowie Änderungen versus Ausgangsmessung und Änderungen versus den Werten unmittelbar nach Expositionsmessung (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 = Quartile

	aECP	Mittelwert	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	µg	17,79	0,00	19,71
unmittelbar nach Exposition	µg	15,87	0,00	22,20
60 min. nach Exposition	µg	8,86	0,00	12,39
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg	-1,17	-3,42	8,65
Änderung 60 min. n. Exposition	µg	-8,51	-9,45	0,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg	-7,34	-16,25	0,00
High-Emitter				
vor Exposition	µg	15,00	0,00	17,50
unmittelbar nach Exposition	µg	9,83	0,00	11,77
60 min. nach Exposition	µg	10,56	0,00	6,91
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg	-2,49	-1,44	1,77
Änderung 60 min. n. Exposition	µg	-3,03	-4,69	0,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg	-0,25	-3,14	0,00
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	µg	14,98	1,59	22,63
unmittelbar nach Exposition	µg	15,32	0,00	22,53
60 min. nach Exposition	µg	9,16	0,00	8,61
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg	0,34	-1,04	1,92
Änderung 60 min. n. Exposition	µg	-5,82	-5,61	0,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg	-6,16	-7,64	0,00

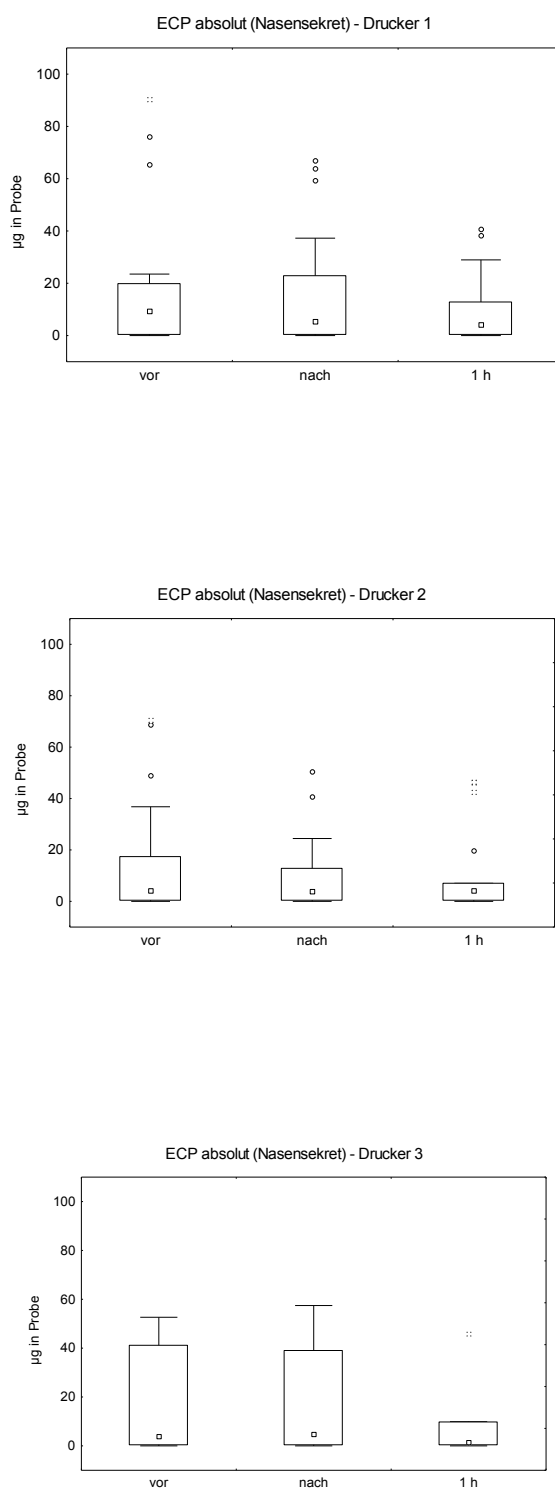


Abbildung 19: Box-Plot des absoluten ECP (aECP) für das jeweilige Kollektiv vor, nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter (Drucker 1 mit $n = 22$), High-Emitter (Drucker 2 mit $n = 21$) und Tintenstrahldrucker (Drucker 3 mit $n = 7$). Die absoluten ECP-Werte sind in μg angegeben.

3.4.7 Konzentrationstest

Die Änderungen der Fehlerzahlen beim Konzentrationstest wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen und ergaben keine signifikanten Unterschiede für alle drei Drucker. Beim Vergleich der Vor- und Nach-Werte mittels Wilcoxon-Test wurden bei allen drei Druckern signifikante Unterschiede beobachtet. Nach Exposition gegenüber jedem der drei Drucker steigerte sich die Leistung der Probanden signifikant.

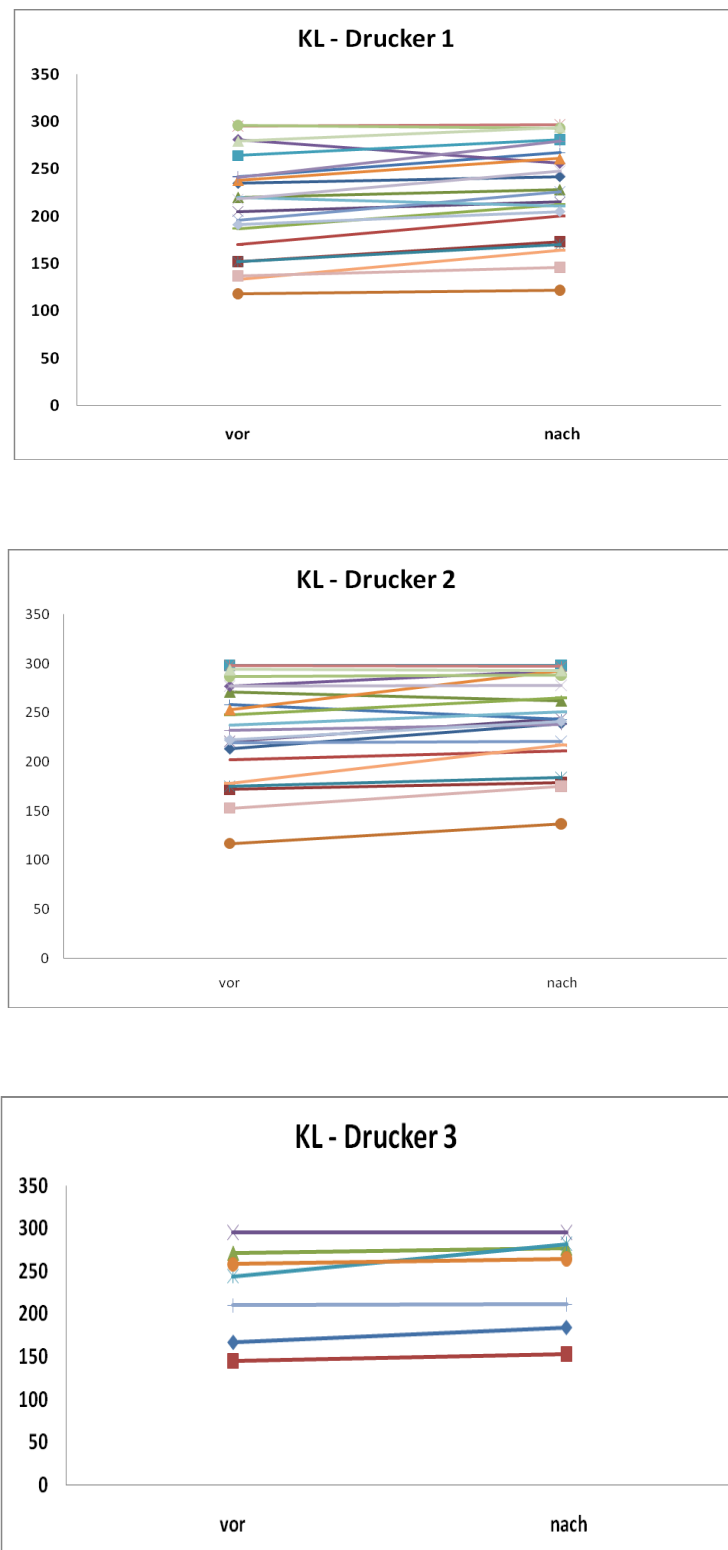


Abbildung 20: Verlauf der Konzentrationsleistung (KL) für das jeweilige Kollektiv vor und nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7).

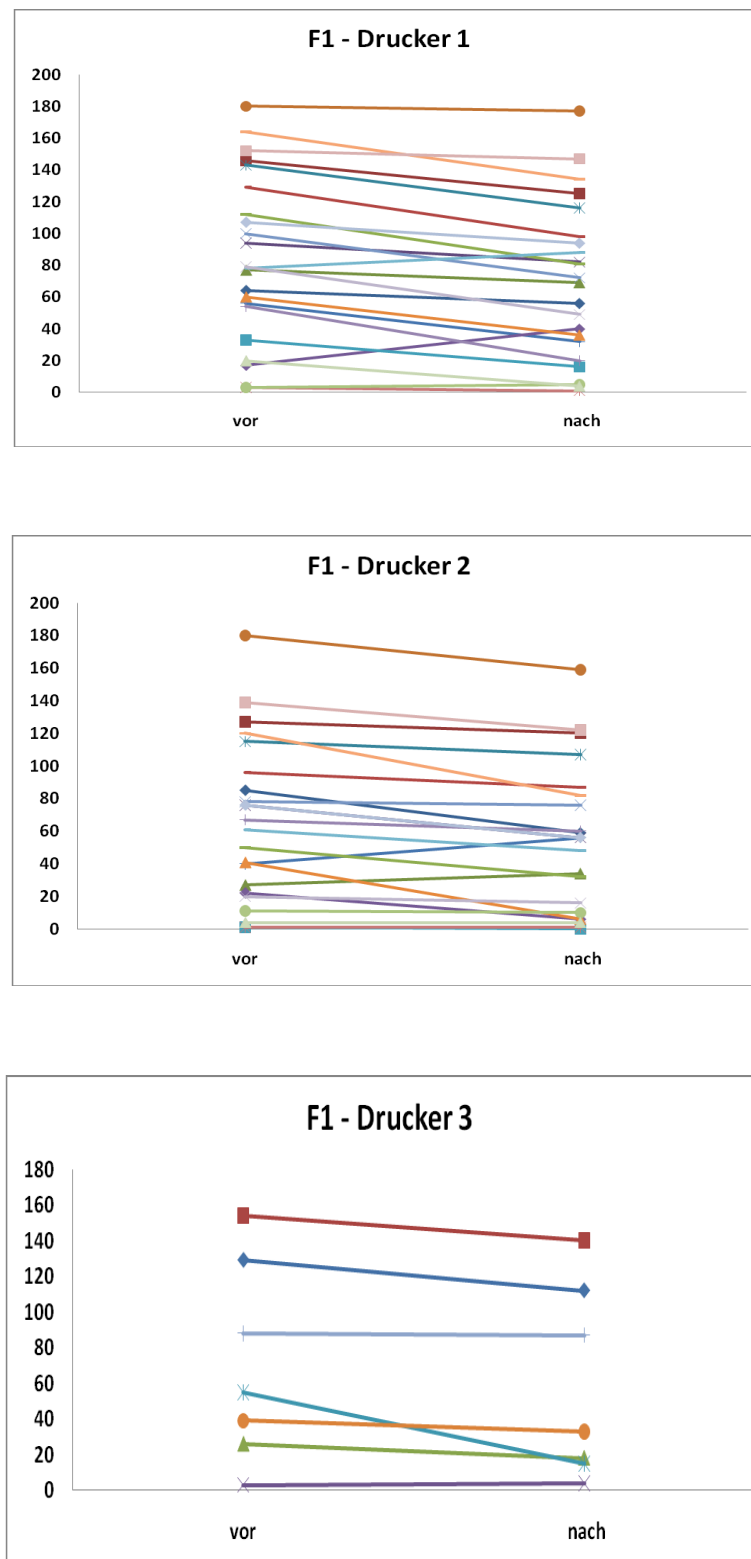


Abbildung 21: Verlauf der Anzahl der Auslassungsfehlern (F1) für das jeweilige Kollektiv vor und nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker (n = 22, den Tintenstrahldrucker n = 7).

3.4.8 Fragebogen zu Symptomen

Um mögliche Unterschiede zwischen der Gesamtpunktezahl der respiratorischen Symptome und der Allgemeinsymptome vor und nach Exposition zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verglichen.

Hierbei fanden sich statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtgruppe der Probanden für die Gesamtzahl der respiratorischen Symptome bei der Exposition gegenüber High-Emitter- und Tintenstrahldrucker-Emissionen zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Exposition.

Die statistische Auswertung der Gesamtzahl der Allgemeinsymptome (ScoA) ergab keine signifikanten Unterschiede vor und nach Expositionen gegenüber allen drei Druckern.

Die Änderungen nach Exposition wurden für alle drei Expositionen mittels Wilcoxon-Test verglichen und zeigten keinen signifikanten Unterschied.

In Abbildung 19 wird der Verlauf der gesamten Punktezahl der respiratorischen Symptome (ScoR) für alle drei Expositionstagen dargestellt.

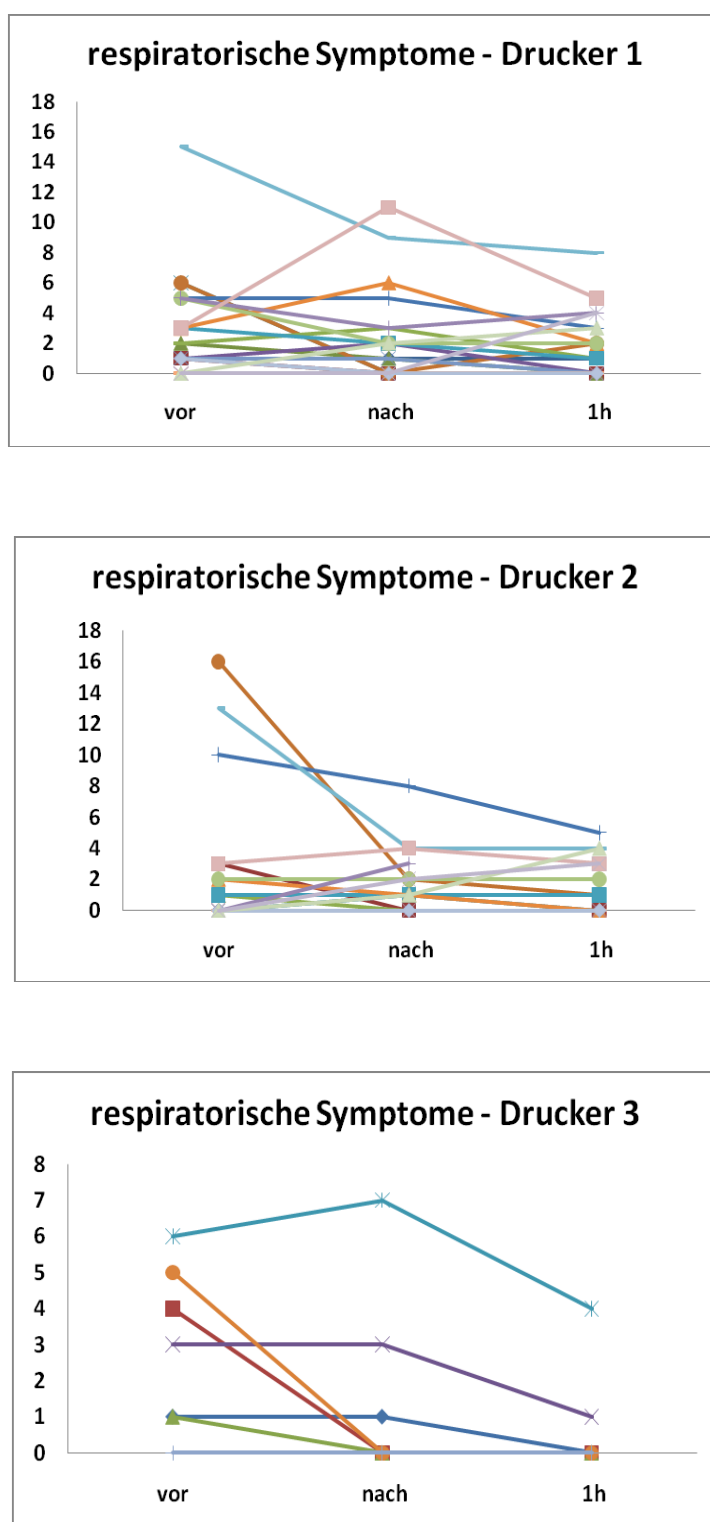


Abbildung 22: Verlauf der Gesamtpunktezahl der respiratorischen Symptome (ScoR) für das jeweilige Kollektiv vor, nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter, High-Emitter und Tintenstrahldrucker (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7).

4 Diskussion

4.1 Innenraumluftqualität

Allgemeine Ergebnisse

In dieser Studie wurden bei gesunden Probanden in einer Klimakammer die Effekte von Drucker-Emissionen untersucht. Dabei wurden lungenfunktionsanalytische und biologische Messwerte erhoben.

Geht man von der Hypothese aus, dass von Laserdruckern emittierte UFP zu gesundheitlichen Schäden führen können, dann war das erste Studienziel die Emissionen eines High-Emitter, eines Low-Emitter und eines Tintenstrahldruckers in einer Klimakammer während der Exposition von Probanden kontinuierlich zu messen.

Die quantitative Bestimmung der Innenraumluft bei Druckvorgängen zeigte unabhängig vom Druckertyp gleiche Werte für Feinstäube, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit und CO₂.

Die UFP-Messung zeigte hoch signifikante Unterschiede zwischen beiden Laserdruckern. Bei einem Druckvorgang von 400 Seiten über 75 Minuten wurde ein UFP-Konzentrationsunterschied um den Faktor zehn zwischen Low- und High-Emitter beobachtet. Somit konnte gezeigt werden, dass die Emissionen der untersuchten Laserdrucker sich ausschließlich in ihrer UFP-Konzentrationen unterscheiden.

Der Tintenstrahldrucker diente als zusätzliche Kontrolle. Da nur 7 Probanden gegenüber diesem Drucker exponiert wurden, waren hier keine aussagekräftigen statistischen Auswertungen möglich. Ein direkter Vergleich zwischen den Druckern kann aufgrund der unterschiedlich großen Kollektive nicht erfolgen. Zwischen den Ergebnissen der Exposition gegenüber dem Tintenstrahldrucker und dem Low-Emitter wurden ähnliche Tendenzen beobachtet. Die gemessenen Ergebnisse zeigten keine relevanten Veränderungen, so dass diese hier nicht weiter diskutiert werden.

Es erhebt sich die Frage, ob das (geruchlich bereits in geringer Konzentration wahrnehmbare) Ozon aus den Emissionen der Drucker die beobachteten Effekte hervorgerufen haben kann. In

vorherigen Studien wurden in Laserdrucker-Emissionen nur geringe Ozonkonzentrationen gemessen. Vor allem führten die bislang untersuchten Laserdrucker beim Betrieb zu Ozon-Konzentrationen im Raum, die weit unterhalb der für Ozon bekannten gesundheitsschädigenden Grenzen lagen. Auch treten signifikante Effekte von Ozon erfahrungsgemäß nur bei erhöhter Ventilation unter Belastung auf, ein in Büros wenig realistisches Szenario. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass die beobachteten lungenfunktionsanalytischen und biologischen Effekte nach Exposition gegenüber Laserdrucker-Emissionen auf die Anwesenheit von Ozon zurückzuführen waren. Die erzeugten Partikel bleiben somit die Hauptkandidaten für die Verursachung.

Indem 22 Probanden gegenüber den Druckern exponiert wurden, gelang es in dieser Studie, eine kontrollierte UFP-Exposition durchzuführen und somit akute Auswirkungen einer solchen Exposition zu untersuchen. Daher kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass die Messwerte, welche bei den lungenfunktionsanalytischen und biologischen Untersuchungen an den verschiedenen Expositionstagen bestimmt wurden, von einer An- oder Abwesenheit von hohen UFP-Konzentrationen beeinflusst wurden.

Studien im Vergleich

Schripp und Mitarbeiter untersuchten unterschiedliche Laserdrucker-Emissionen und beschrieben erstmals neben TVOC, VOC und Feinstäuben die Präsenz von UFP. Sie beobachteten einen „Initial Burst“. Dieser steht für eine starke und kurzzeitige Erhöhung der Emission ultrafeiner Partikel gleich nach Druckbeginn. Aktuell wird die hohe Druckertemperatur, die während des Druckvorganges entsteht und die Geschwindigkeit, mit welcher das Papier unter der Fixiereinheit durchgezogen wird, als Ursache dieser immensen Nanopartikel-Unterschiede diskutiert. Das schnelle Absinken der Emissionspartikel nach diesem „Initial Burst“ wird dadurch erklärt, dass sich die Partikel Konglomerate bilden und sich an den Kammerwänden deponieren (Morawska, 2009, Schripp et al., 2008, He et al., 2007).

Indem alle 20 Minuten 100 Seiten ausgedruckt wurden und so eine ständige Wiederholung des „Initial Burst“ verursacht wurde, gelang es beim Betrieb des High-Emitter über eine Zeitspanne von 75 Minuten, einen konstant hohen Mittelwert an Nanopartikeln aufrecht zu erhalten.

Mersch-Sundermann und Mitarbeiter untersuchten 2006 die Luft in Büroräumen bei Benutzung unterschiedlicher Laser-Drucker und -Kopierer und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie in dieser Studie. Sie beschrieben, dass bei Anwendung bestimmter Laserdrucker die UFP-Konzentration über Werte von 100.000 p/cm^3 anstiegen. Trotz dieses Anstiegs konnten sie keine gesundheitlichen Auswirkungen nach einer Exposition gegenüber diesen hohen UFP-Konzentrationen nachweisen (Mersch-Sundermann, 2006).

2010 untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe Emissionen von fünf Laserdruckern in einer Klimakammer. A-549 Zellen wurden dann gegenüber isolierten Gemischen aus diesen Druckeremissionen ausgesetzt. Die Emissionen wiesen Konzentrationen von TVOC, VOC und Feinstäuben auf, die weit unterhalb der gesundheitlich schädigenden Grenzwerte lagen. Die UFP-Fraktion erreichte bei drei der fünf Laserdrucker ähnliche Werte wie die des High-Emitter. Bei Exposition mit zwei dieser drei High-Emitter konnte an den Zellen eine Gentoxizität beobachtet werden. Welche Komponenten dieser Emissionen hierfür relevant waren, wurde nicht untersucht. Diese Ergebnisse müssen mit großer Vorsicht interpretiert werden, da in einem kleinen Volumen auf einer sehr kleinen Zell-Oberfläche eine relativ hohe Expositionsdichte erfolgte, die weit über der in der Umweltluft gemessenen UFP-Konzentration lag. Darüber hinaus dürfen von in vitro-Ergebnissen nur bedingt Rückschlüsse auf mögliche Auswirkungen auf den menschlichen Organismus gezogen werden (Tang, 2010).

In der vorliegenden Studie wurden nach Benutzung des High-Emitter ähnliche hohe UFP-Konzentrationen erreicht. Dabei erzielten wir Ergebnisse, die auf eine mögliche akute Immunreaktion hinweisen und von besonderem Interesse sind.

4.2 Gesundheitliche Auswirkungen von UFP

Der Fokus dieser Studie lag auf der Untersuchung möglicher Folgen einer hohen UFP-Exposition im Bereich des gesamten Respirationstrakts. Anhand innovativer lungendiagnostischer nicht-invasiver Verfahren wurden interessante Ergebnisse beobachtet. Hierbei waren systematische Änderungen durch methodologische Faktoren den Tendenzen von Unterschieden zwischen den Antworten auf die Drucker überlagert.

Zum Einen konnte die Tendenz einer stärkeren Senkung des alveolären NO nach hoher UFP-Exposition festgestellt werden, zum Anderen eine Erhöhung des aIL-6 sowie eine Senkung des aIL-8 im Nasensekret. Gleichzeitig konnte nach Exposition gegenüber allen drei Druckern eine Senkung des Nasensekretvolumens beobachtet werden.

Bei den diagnostischen Methoden wie Spirometrie und NO-CO-Diffusionskapazitäts-Messung zeigten sich keine Unterschiede der Parameter nach hoher UFP-Exposition.

Vitalparameter

Spezifische Änderungen der Vitalparameter konnten nicht festgestellt werden. Außer bei der Puls-Messung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Die beobachtete Puls-Senkung nach Exposition gegenüber allen drei Druckern deutet auf eine allgemeine Senkung der Sympathikus-Aktivität nach 75-minütiger Büro-Arbeit im geschlossenen Raum hin, zumal die in Sitzposition verweilenden Probanden, die in der Klimakammer lesen oder sich ausruhen durften, keine physischen Aktivitäten durchführten. Ferner wurden keine Veränderungen der O₂-Sättigung festgestellt.

Exhalirtes CO

Eine signifikante Erhöhung des exhalierten CO wurde nach jeder Exposition bei allen Probanden beobachtet. Dies ist auf die zuvor inhalierte CO-Menge zurückzuführen (NO-CO-Diffusionskapazitätsmessung eine Stunde vor Exposition). Demzufolge ist diese Untersuchung in der Kombination mit der NO-CO-Diffusionskapazitätsmessung nicht auswertbar, um Differenzen nachzuweisen, wohl aber, um die Vergleichbarkeit der Ausgangssituation sicherzustellen und Raucher oder Passivraucher auszuschließen.

Spirometrie

Zur Überprüfung einer möglichen obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Diese zeigte keine signifikante Änderung nach der Exposition gegenüber hoher UFP-Konzentration. Somit kann der Verdacht auf eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion nicht bestätigt werden.

NO-CO-Diffusionskapazität

Zur Prüfung der Lungenperfusion und der Dicke der alveolären Membran wurde bei den Probanden die Diffusionskapazität für CO und NO gemessen. Diese Untersuchung zeigte keine signifikanten Unterschiede nach Exposition gegenüber UFP. Diese Ergebnisse ließen erkennen, dass die Inhalation von Nanopartikeln weder eine Vasokonstriktion der Lungenkapillaren bewirkt, noch signifikante Änderungen der Alveolen-Membran-Durchlässigkeit für Gase oder ein Ödem hervorruft.

Objektives und subjektives Allgemeinbefinden

Die Ermittlung des Allgemeinbefindens der Probanden wurde subjektiv durch einen Symptom-Fragebogen und objektiv durch einen Konzentrationstest ermittelt. Eine Verbesserung der Symptome wurde nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern beobachtet. Dies ist vermutlich auf die Jahreszeit zurückzuführen, da die Untersuchungen im Winter stattfanden. Die kalte Luft, in welcher die Probanden anreisten, verursachte bei ihrer Ankunft Symptome wie z. B. „Niesschnupfen“, „Fließschnupfen“, „Husten“. Diese Symptome verschwanden überwiegend, nachdem die Probanden in der warmen Umgebung verweilten. Zwischen den Expositionstagen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Ergebnisse im Konzentrationstest zeigten signifikante Unterschiede. Alle Probanden wiesen deutlich bessere Ergebnisse nach Exposition gegenüber allen drei Druckern auf, was vermutlich auf den allgemeinen Lerneffekt zurückzuführen ist. Der Vergleich der Verbesserung im Bezug auf die drei unterschiedlichen Drucker zeigte hingegen keine Unterschiede.

Daraus kann man den Schluss ziehen, dass eine objektive Beurteilung des Allgemeinbefindens bei wiederholten Testabläufen schwierig ist, da die Ergebnisse durch den Lerneffekt verfälscht werden.

Exhalirtes NO und alveoläres NO

Die Permeabilität des Lungenendothels und -epithels wurde durch die Messung des alveolären NO ermittelt. NO wird von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen des Lungengewebes produziert und üblicherweise als Marker eosinophiler Entzündung genutzt. Dieser Studie lag allerdings die Hypothese zugrunde, dass die mögliche UFP-Wirkung nicht einer eosinophilen Reaktion zuzuordnen ist und von einer konstanten Produktion und Sekretion von NO ausgegangen werden kann. Dies ließ sich teils überprüfen, indem die CO-Diffusionskapazität nach UFP-Exposition gemessen wurde. Denn eine erhöhte NO-Produktion würde womöglich eine Vasodilatation der Lungenkapillaren verursachen und demzufolge eine Veränderung der CO-Diffusionskapazität bewirken.

Eine Veränderung des exhalierten bronchialen FeNO konnte nach keiner der drei Expositionen festgestellt werden. Bei einer erhöhten Mukus-Produktion wäre mit einer Senkung zu rechnen gewesen.

Anders beim alveolären NO. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Senkung des alveolären NO nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern, mit einer tendenziell größeren NO-Senkung nach Exposition gegenüber dem High-Emitter im Vergleich zum Low-Emitter.

Diese Senkung kann auf einer zirkadianen Rhythmik der alveolären NO-Freisetzung beruhen, da alle Probanden immer zur gleichen Uhrzeit exponiert wurden. Diese Hypothese erklärt zwar insgesamt die Senkung des alveolären NO nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern, nicht aber die deutlicher ausgeprägte Senkung des alveolären NO, die nach Exposition gegenüber dem High-Emitter bei den Probanden auftrat.

Eine weitergehende Erklärung beruht auf der Annahme, dass eine erhöhte Permeabilität die Entstehung eines diskreten lokalen Ödems in den Alveolen zu Folge habe und so zu einer Senkung des alveolären NO führte.

Nicht zuletzt könnten durch oxidativen Stress freie Radikale, die eine Bindung mit freien NO-Molekülen bilden, nach UFP-Exposition vermehrt produziert werden. Diese Reaktion hätte eine Senkung des alveolären NO zur Folge und würde den beobachteten Unterschied nach Exposition zwischen beiden Laserdruckern erklären.

Nasensekret-Untersuchung

Die Nasensekret-Untersuchung erbrachte ebenfalls interessante Ergebnisse. Die mit Elisa bestimmten Zytokin- und Chemokin-Konzentrationen multiplizierten wir mit dem Nasensekretvolumen und erhielten dadurch Absolutwerte. Diese Werte entsprechen der gewonnenen Gesamtproduktion des Nasenepithels, unabhängig von der Verdünnung (Kramer et al., 2006). So ließ sich vermeiden, dass beispielsweise durch einen erhöhten Nasensekret-Fluss eine vergleichsweise geringe Interleukine-Konzentration gemessen wurde. Ebenso würden - durch ein über die Zeit der Exposition ausgetrocknetes Nasenepithel - vergleichsweise erhöhte Konzentrationen gemessen werden. In dieser Arbeit wurden deshalb nur die korrigierten absoluten Werte diskutiert, die der Gesamtmenge der produzierten und sezernierten Interleukine über die Zeit entsprechen.

Es wurde festgestellt, dass sich die absoluten Werte von IL-6 nach einer ausgeprägten UFP-Exposition mit High-Emitter signifikant erhöhten, nicht aber nach Exposition gegenüber dem Low-Emitter. Andererseits ließ sich eine signifikante Senkung der absoluten Werte von IL-8 nach Exposition gegenüber dem High-Emitter und dem Low-Emitter messen. Die Erhöhung des IL-6 nach High-Emitter-Exposition und die unspezifische Senkung der IL-8 nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern werden im Folgenden einzeln interpretiert.

Senkung des Nasensekret-Volumens, unspezifische Senkung der absoluten IL-8 Werte

Es wurde an allen drei Expositionstagen eine tendenzielle Senkung des Nasensekret-Volumens und eine signifikante IL-8 Senkung beobachtet. Eine zirkadiane Rhythmik erscheint als Erklärung hierfür möglich, da die Sekretproduktion unabhängig von den UFP-Konzentrationen an allen drei Tagen ähnlich stark reduziert war. Eine andere Möglichkeit wäre, dass durch repetitive Einführung der Watteröllchen ein Auswasch-Effekt der Nasenschleimhaut eintrat. Beide Hypothesen erklären sowohl die Senkung des Nasensekret-Volumens nach jeder Exposition als auch die unspezifische IL-8-Senkung nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern, jedoch nicht die spezifische Erhöhung des IL-6.

Spezifische IL-6-Erhöhung nach hoher UFP-Exposition

In der Studie konnten erhöhte IL-6-Werte nach Exposition gegenüber hohen UFP-Konzentrationen beobachtet werden ($p < 0,02$).

Das Einführen der Watteröllchen könnte unspezifisch die Nasenschleimhaut gereizt haben. Durch diesen Reiz könnten die Produktion und die Sekretion der Zytokinen und Chemokinen stimuliert worden sein und diese eine Erhöhung der absoluten Werte zur Folge gehabt haben. Da aber zwei entgegengesetzten Tendenzen für IL-6 und IL-8 nach UFP-Exposition beobachtet wurden, ist diese Hypothese unwahrscheinlich. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die Werte auf einen echten Effekt der UFP auf die Nasenschleimhaut zurückzuführen. Die Auslösung einer unspezifischen zellulären Immunantwort wäre das Korrelat.

IL-6 nimmt eine Hauptrolle in Reaktionen bei akuten immunologischen Prozessen ein. Es wird von vielen verschiedenen Zellarten gebildet, wie Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, aber auch von Makrophagen, Granulozyten, B- und T-Lymphozyten. IL-6 besitzt ein breites Wirkspektrum. Es wirkt als B-Zell-Differenzierungsfaktor und wird als T-Zell-Aktivator angesehen. Zusammen mit IL-2 induziert es die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen. Mit IL-4 wird die Maturation der B-Zellen zur Antikörperbildung und Sekretion stimuliert. Somit fungiert IL-6 als Marker einer unspezifischen Immunantwort (COPE, 2010).

4.3 Vergleich mit anderen Studien

UFP-Exposition in Klimakammern bei Menschen

Arbeitsgruppe aus Los Angeles

Delfino und Mitarbeiter beobachteten nach hoher UFP-Exposition erhöhte IL-6-Werte im Blut. Neben IL-6 wurden ebenfalls erhöhte Werte von CRP, sTNF-RII und sP-selectin im Blut nachgewiesen. Es wurden 29 Probanden mit bestehenden kardiovaskulären Risiken untersucht, die in der Nähe von Los Angeles neben stark befahrenen Straßen lebten. Die UFP-Messungen ergaben ähnliche PN (= Particles Number) wie in unserer Studie mit dem Unterschied, dass die Probanden chronisch exponiert waren. Die im Blut erhöhte IL-6-Konzentration spricht für eine akute Reaktion, die sich chronisch über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen nachweisen ließ (Delfino et al., 2008).

Die Ergebnisse von Delfino et al. zeigen eine ähnliche Wirkung hoher UFP-Konzentrationen auf das Immunsystem wie in dieser Studie und deuten auf eine unspezifische Immunreaktion im Organismus hin.

Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb nach Inhalation ultrafeiner Partikel, die in einem stark verkehrsbelasteten Vorort von Los Angeles gesammelt wurden, eine Senkung der Sympathikus-Aktivität. Die Probanden in dieser Studie waren zwei Stunden lang in einer Klimakammer konzentrierten Partikelkonzentrationen ausgesetzt, die um den Faktor 8 höher waren als in der normalen Umgebungsluft. Neben einer signifikanten Senkung der O₂-Sättigung konnte eine Puls-Senkung beobachtet werden. 4 und 12 Stunden nach Exposition wurden sowohl bei Gesunden als auch bei Asthmatikern eine leichte Senkung der Einsekunden-Kapazität und geringgradige EKG-Veränderungen beobachtet. Das exhalierete NO, das induzierte Sputum mit Zytokin- und Interleukin-Bestimmung und die Blutuntersuchung ergaben keinen Hinweis auf ein akutes entzündliches lokales und systemisches Geschehen. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft (Gong et al., 2008). Die von der Arbeitsgruppe aus Los Angeles beobachteten Phänomene ließen sich in dieser Studie nicht bestätigen.

Dies hat vermutlich folgende Gründe. Ein direkter Vergleich der Emissionen der Außenluft von Los Angeles und der Drucker-Emissionen ist nicht möglich, da weder die genaue chemische Zusammensetzung der Drucker-Emissionen noch die der Los-Angeles Luft bestimmt wurde. Vermutlich sind die Partikel des Straßenverkehrs aggressiver. Im Bezug auf

die Anzahl inhalierter Partikel sind beide Studien ähnlich. Inwiefern die Ergebnisse dieser Studie mit denen der Arbeitsgruppe aus Los Angeles vergleichbar sind, bleibt schwierig zu beurteilen.

Arbeitsgruppe aus Rochester

Shah et al. untersuchten bei 16 gesunden Probanden die Auswirkungen einer 2-stündigen Inhalation von kohlenstoffhaltigen UFP in einer Konzentration von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in Klimakammern. Dies entspricht in etwa einer Partikelzahl von $300.000 \text{ p}/\text{cm}^3$ (Brand et al., 1991, Brand et al., 1992). Sie beobachteten eine signifikante Senkung von Nitrat im Blut. Dies erklärten sie durch eine nach Exposition erhöhte Konzentration freier Radikale im Blut, die mit Nitrat-Molekülen Verbindungen eingegangen sind (Shah et al., 2008). Dieses von Shah et al. beobachtete Phänomen ist mit einiger Wahrscheinlichkeit auch für die in dieser Studie gemessene Senkung des alveolären NO verantwortlich und bekräftigt erneut die Hypothese der oxidativen Wirkung von UFP auf Lungen-Endothelzellen.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte auch die UFP-Auswirkungen in einer Konzentration von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf die Lungenfunktion, die Lungen-Diffusionskapazität und auf entzündliche Marker im induzierten Sputum bei Gesunden und Asthmatikern. Sie konnten eine signifikante Senkung der CO-Diffusionskapazität 21 Stunden nach Exposition beobachten. Am wahrscheinlichsten erschien ihnen die Hypothese, dass eine Vasokonstriktion der Lungenkapillaren für diese Senkung verantwortlich war. Zusätzlich zeigte sich nach Exposition eine Senkung des MEF 25-75 in der Lungenfunktionsanalyse, die als eine Konstriktion der peripheren Atemwege gedeutet wurde (Pietropaoli et al., 2004).

Kohlenstoffhaltige UFP-Exposition bei Mäusen

Arbeitsgruppe aus München

Andre und Mitarbeiter kamen zu dem Ergebnis, dass UFP eine biphasische Immunantwort in der Lunge bei Mäusen auslösen. Einerseits beobachteten sie eine Aktivierung von Makrophagen. Andererseits beschrieben sie eine erhöhte Sekretion von immunmodulatorischen Proteinen, die bei dieser Immunantwort eine Rolle spielen. Sie untersuchten die Auswirkung von kohlenstoffhaltigen UFP nach 4- und 24-stündiger intratrachealer Verabreichung und beobachteten einen akuten Anstieg des KC. Dieses Chemokin ist das Homolog des IL-8 bei Menschen. Es wird überwiegend von aktivierten Makrophagen

sezerniert und beschleunigt die Neutrophilen-Chemotaxis. Zusätzlich spielt es bei der Migration von Neutrophilen aus dem Interstitium in die Alveolen eine wichtige Rolle (Andre et al., 2006).

Die in unserer Studie beobachteten Ergebnisse deuten auf einen ähnlichen pathophysiologischen Mechanismus der UFP hin: Nanopartikel scheinen einen diskreten inflammatorischen Prozess der Lunge auszulösen, der auf eine unspezifische Immunantwort zurückzuführen ist.

Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan

Inoue und Mitarbeiter zeigten, dass eine chronische Exposition gegenüber kohlenstoffhaltigen UFP in Mäusen zu einer Erhöhung der Expression von GM-CSF, TARC und MIP-alpha führte sowie bei gleichzeitiger Allergen-Exposition zu einer IL-2- und IL-10-Erhöhung in der Lunge. Die Exposition erfolgte, indem 50 µg den Mäusen intratracheal verabreicht wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass UFP vor allem CD4+-Zellen stimulieren, da IL-2 überwiegend von diesen Zellen produziert wird. Eine in vivo-Neutralisierung von TARC zeigte eine Inhibierung der Dominanz einer TH₂-Zellen-Immunantwort, was auf eine spezifische Immunantwort hinweist (Inoue et al., 2006).

Im Gegensatz zu Inoue und Mitarbeiter, die eine spezifische Immunreaktion der UFP auf die Lunge beschreiben, trat in der vorliegenden Studie ein akuter Anstieg von IL-6 im Nasensekret auf, was auf eine unspezifische Immunreaktion deutet.

Fazit – Limitierende Faktoren

In vivo- und in vitro-Studien zeigen, dass eine UFP-Inhalation einen immunologischen Prozess der Lunge induziert. Der aktuelle Stand der Forschung ermöglicht keine genaue Zuordnung dieser Immunantwort. Sowohl eine spezifische als auch eine unspezifische Immunantwort wurden beschrieben und scheinen bei der pathophysiologischen Wirkung von UFP eine Rolle zu spielen.

Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist nur eingeschränkt gegeben. Meistens fehlt eine genaue qualitative Beschreibung der inhalierten UFP. Es ist bekannt, dass neben den physikalischen Eigenschaften von UFP ihre chemische Zusammensetzung eine wichtige Rolle für die Interaktion mit dem Immunsystem spielt. Card et al. beschrieb die Notwendigkeit der genauen Charakterisierung von UFP, um Schlussfolgerungen ziehen zu können

(zusammengefasst bei Card, 2008). Deshalb ist es künftig wichtig - neben einer genauen quantitativen Untersuchung – auch eine qualitative Bestimmung der UFP durchzuführen.

Zusätzlich besteht großer Forschungsbedarf hinsichtlich einer chronischen Exposition gegenüber UFP bei Menschen. Dies ist in der Umsetzung schwierig, da Menschen ständig unter dem Einfluss unterschiedlicher Schadstoffe stehen und so eine Isolierung der Probanden über einen längeren Zeitraum nötig wäre. Dies ist wohl kaum zu realisieren. Man könnte es insofern umgehen, indem man ein Kollektiv aussucht, das am Arbeitsplatz chronisch höheren UFP-Werten exponiert ist (z. B. Druckerei-Mitarbeiter).

5 Zusammenfassung

Die Wirkungen inhalierter ultrafeiner Partikel (UFP) sind nach wie vor von großem Interesse, auch wegen der Problematik industriell erzeugter Nanopartikel. In der vorliegenden Studie wurden die lungenfunktionsanalytischen und biologischen Effekte untersucht. Hierbei dienten die Laserdrucker als realitätsnahe, experimentell akzeptable Quellen von UFP bzw. Nanopartikeln der Luft.

Die Exposition erfolgte in einer Expositions-kammer. Zum Einen kam als Laserdrucker ein Low-Emitter zum Einsatz, der pro Druckvorgang nur sehr geringe UFP-Mengen abgab. Zum Anderen wurde ein High-Emitter verwandt, der um den Faktor 10 höhere Mengen emittierte. Die Emission von Feinstäuben wies keine relevanten Unterschiede auf. Demzufolge konnten die nach Exposition gemessenen Veränderungen der biologischen Parameter auf die An- bzw. Abwesenheit von UFP in der inhalierten Luft zurückgeführt werden.

Untersucht wurden 22 gesunde Probanden bei Exposition über 75 Minuten Ruheatmung gegenüber Emissionen des High-Emitter und Low-Emitter. Während Exposition wurden 400 Seiten eines standardisierten Papiermusters gedruckt. Zusätzlich wurden 7 Probanden gegenüber einem Tintenstrahldrucker als Kontrolle exponiert.

Neben gängigen lungenfunktionsanalytischen Methoden wurden innovative Verfahren zur Diagnostik immunologisch-entzündlichen Prozesse in Nasenschleimhaut und peripheren Atemwegen eingesetzt.

Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Expositionen. Gleiches galt für respiratorische und Allgemeinsymptome sowie den neurokognitiven d2-Test. Nach Exposition gegenüber dem High-Emitter trat jedoch im Vergleich zum Low-Emitter eine Tendenz zur Senkung des endogenen alveolären NO zutage. Dies weist auf eine mögliche geringgradige Ödembildung im Bereich der Alveolen hin und/oder eine Vermehrung der oxidativen Stressreaktion. In der Literatur wurde oxidativer Stress nach UFP-Exposition beschrieben, doch wurde bislang das alveoläre NO nicht nach UFP-Exposition untersucht. Allerdings zeigte die Diffusionskapazität der Lunge für inhaliertes NO keine messbaren Veränderungen des Gastransports in den Alveolen an. Zugleich ergab die Diffusionskapazität für inhaliertes CO keine Hinweise auf eine Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens. Die bronchialen endogenen NO-Werte waren unbeeinflusst. Daher traten vermutlich keine erhöhte

Mukusproduktion und/oder kein vermehrter oxidativer Stress im Bereich der Atemwege auf. Diese Beobachtungen stehen mit der peripheren Deposition von UFP im Einklang. Im Nasensekret wurden signifikant erhöhte Werte von IL-6, einem Marker für nicht spezifische zelluläre Immunreaktionen, nach Exposition gegenüber dem High-Emitter beobachtet. Die Abnahme von IL-8 nach Exposition gegenüber beiden Laserdruckern deutete auf methodologische Faktoren hin, möglicherweise als Folge eines Auswascheffekts bei Nasensekretgewinnung.

Die Ergebnisse legen anhand indirekter Marker nahe, dass zumindest tendenziell eine immunologische Reaktion nach UFP-Exposition aus Druckeremissionen erfolgte und diese auf eine unspezifische zelluläre Reaktion zurückzuführen war, am ehesten als Folge eines lokal durch UFP ausgelösten oxidativen Stress. Allerdings hatte die vorliegende Studie ihren Fokus nur auf mögliche akute Effekte einer UFP-Exposition. Da bei chronischer Exposition abträgliche Effekte von UFP im Allgemeinen und von Druckeremissionen im Besonderen schwer zu verifizieren sein dürften, ist jedoch der akut-experimentelle Ansatz nach wie vor der Ansatz der Wahl. Die vorliegende Studie setzte dazu moderne nicht oder wenig invasive Verfahren in teils unkonventioneller Interpretation ein. Sie kann als Pilotstudie angesehen werden, da sie zumindest pathophysiologisch plausible Tendenzen einer Reaktion ergab und somit die grundsätzliche Eignung der eingesetzten Messverfahren belegte. In künftigen Studien sollten diese Verfahren in verfeinerter Weise bei Kollektiven suszeptibler Probanden eingesetzt werden, darunter solchen mit der Diagnose eines leichtgradigen Asthma oder laserdruckerbedingter Beschwerden oder anderen Dispositionen zu einer Reaktion auf hohe Konzentrationen ultrafeiner Partikel bzw. luftgetragener Nanopartikel.

Literaturverzeichnis

- AL-HUMADI, N. H., SIEGEL, P. D., LEWIS, D. M., BARGER, M. W., MA, J. Y., WEISSMAN, D. N. & MA, J. K. 2002. The effect of diesel exhaust particles (DEP) and carbon black (CB) on thiol changes in pulmonary ovalbumin allergic sensitized Brown Norway rats. *Exp Lung Res*, 28, 333-49.
- ALESSANDRINI, F., SEMMLER-BEHNKE, M., JAKOB, T., SCHULZ, H., BEHRENDT, H. & KREYLING, W. 2008. Total and regional deposition of ultrafine particles in a mouse model of allergic inflammation of the lung. *Inhal Toxicol*, 20, 585-93.
- ALESSANDRINI, F., WEICHENMEIER, I., VAN MIERT, E., TAKENAKA, S., KARG, E., BLUME, C., MEMPEL, M., SCHULZ, H., BERNARD, A. & BEHRENDT, H. 2010. Effects of ultrafine particles-induced oxidative stress on Clara cells in allergic lung inflammation. *Part Fibre Toxicol*, 7, 11.
- ANDRE, E., STOEGER, T., TAKENAKA, S., BAHNWEG, M., RITTER, B., KARG, E., LENTNER, B., REINHARD, C., SCHULZ, H. & WJST, M. 2006. Inhalation of ultrafine carbon particles triggers biphasic pro-inflammatory response in the mouse lung. *Eur Respir J*, 28, 275-85.
- ARAUJO, J. A., BARAJAS, B., KLEINMAN, M., WANG, X., BENNETT, B. J., GONG, K. W., NAVAB, M., HARKEMA, J., SIOUTAS, C., LUSIS, A. J. & NEL, A. E. 2008. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*, 102, 589-96.
- ARAUJO, J. A. & NEL, A. E. 2009. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol*, 6, 24.
- ARMBRUSTER, C., DEKAN, G. & HOVORKA, A. 1996. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. *Lancet*, 348, 690.
- ATS/ERS & DOCUMENTS, A. T. S. 1995. ATS/ERS Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer-Factor) Recommendations for a Standard Technique-1995 Update. *Am J Resp Crit Care Med*, 152, 2185-2198.
- ATS/ERS & DOCUMENTS, A. T. S. 2005a. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Resp Crit Care Med*, 171, 912-930.
- ATS/ERS & DOCUMENTS, A. T. S. 2005b. ATS/ERS Standardization of Lung Function Testing: Standardization of Spirometry. *Am J Resp Crit Care Med*, 26, 319-338.
- BAILY, G. 1994. Siderosilicosis due to toner photocopier dust. *The Lancet*, 344.
- BECK-SPEIER, I., DAYAL, N., KARG, E., MAIER, K. L., SCHUMANN, G., SCHULZ, H., SEMMLER, M., TAKENAKA, S., STETTMAIER, K., BORS, W., GHIO, A., SAMET, J. M. & HEYDER, J. 2005. Oxidative stress and lipid mediators induced in alveolar macrophages by ultrafine particles. *Free Radic Biol Med*, 38, 1080-92.
- BERRY, M. A., SHAW, D. E., GREEN, R. H., BRIGHTLING, C. E., WARDLAW, A. J. & PAVORD, I. D. 2005. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify

- eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*, 35, 1175-9.
- BORLAND, C. D., DUNNINGHAM, H., BOTTRILL, F., VUYLSTEKE, A., YILMAZ, C., DANE, D. M. & HSIA, C. C. 2010. Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. *J Appl Physiol*, 108, 1052-60.
- BRAND, P., GEBHART, J., BELOW, M., GEORGI, B. & HEYDER, J. 1991. Characterization of environmental aerosols on Heligoland Island. *Atmos. Environ.*, 25A, 581-585.
- BRAND, P., RUOB, K. & GEBHART, J. 1992. Performance of a mobile aerosol spectrometer for an in situ characterization of environmental aerosols in Frankfurt. *Atmos. Environ.*, 26A, 2451-2457
- BROWN J.S., Z., K.L. 2002. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung.
- BYRNE, J. D. & BAUGH, J. A. 2008. The significance of nanoparticles in particle-induced pulmonary fibrosis. *Mcgill J Med*, 11, 43-50.
- CAMPBELL, A., ARAUJO, J. A., LI, H., SIOUTAS, C. & KLEINMAN, M. 2009. Particulate matter induced enhancement of inflammatory markers in the brains of apolipoprotein E knockout mice. *J Nanosci Nanotechnol*, 9, 5099-104.
- CHALUPA, D. C., MORROW, P. E., OBERDORSTER, G., UTELL, M. J. & FRAMPTON, M. W. 2004. Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspect*, 112, 879-82.
- CHO, A. K., SIOUTAS, C., MIGUEL, A. H., KUMAGAI, Y., SCHMITZ, D. A., SINGH, M., EIGUREN-FERNANDEZ, A. & FROINES, J. R. 2005. Redox activity of airborne particulate matter at different sites in the Los Angeles Basin. *Environ Res*, 99, 40-7.
- COPE 2010. Cytokines and Cells Online Pathfinder Encyclopedia. www.copewithcytokines.de, Version 24,7.
- DELFINO, R. J., STAIMER, N., GILLEN, D., TJOA, T., SIOUTAS, C., FUNG, K., GEORGE, S. C. & KLEINMAN, M. T. 2006. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect*, 114, 1736-43.
- DELFINO, R. J., STAIMER, N., TJOA, T., POLIDORI, A., ARHAMI, M., GILLEN, D. L., KLEINMAN, M. T., VAZIRI, N. D., LONGHURST, J., ZALDIVAR, F. & SIOUTAS, C. 2008. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect*, 116, 898-906.
- DFG, D. F. 2009. MAK- und BAT-Werte - Liste 2009.
- DONALDSON, K., AITKEN, R., TRAN, L., STONE, V., DUFFIN, R., FORREST, G. & ALEXANDER, A. 2006. Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol Sci*, 92, 5-22.
- DONALDSON, K., MURPHY, F. A., DUFFIN, R. & POLAND, C. A. 2010. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Part Fibre Toxicol*, 7, 5.

- DONALDSON, K. & POLAND, C. A. 2009. Nanotoxicology: new insights into nanotubes. *Nat Nanotechnol*, 4, 708-10.
- DRESSEL, H., FILSER, L., FISCHER, R., DE LA MOTTE, D., STEINHAEUSSER, W., HUBER, R. M., NOWAK, D. & JORRES, R. A. 2008. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. *Chest*, 133, 1149-54.
- DRESSEL, H., FILSER, L., FISCHER, R., MARTEN, K., MULLER-LISSE, U., DE LA MOTTE, D., NOWAK, D., HUBER, R. M. & JORRES, R. A. 2009. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*, 9, 30.
- ELDER, A., GELEIN, R., SILVA, V., FEIKERT, T., OPANASHUK, L., CARTER, J., POTTER, R., MAYNARD, A., ITO, Y., FINKELSTEIN, J. & OBERDORSTER, G. 2006. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*, 114, 1172-8.
- GANGULY, K. 2009. Pathway focused protein profiling indicates differential function for IL-1B, IL-18 and VEGF during initiation and resolution of lung inflammation evoked by carbon nanoparticle exposure in mice.
- GELB, A. F., FLYNN TAYLOR, C., KRISHNAN, A., FRASER, C., SHINAR, C. M., SCHEIN, M. J. & OSANN, K. 2010. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. *Chest*, 137, 575-84.
- GEORGE, S. C. 2008. How accurately should we estimate the anatomical source of exhaled nitric oxide? *J Appl Physiol*, 104, 909-11.
- GONG, H., JR., LINN, W. S., CLARK, K. W., ANDERSON, K. R., SIOUTAS, C., ALEXIS, N. E., CASCIO, W. E. & DEVLIN, R. B. 2008. Exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient ultrafine particles in Los Angeles. *Inhal Toxicol*, 20, 533-45.
- GONG, H., JR., LINN, W. S., SIOUTAS, C., TERRELL, S. L., CLARK, K. W., ANDERSON, K. R. & TERRELL, L. L. 2003. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. *Inhal Toxicol*, 15, 305-25.
- HE, C., MORAWSKA, L. & TAPLIN, L. 2007. Particle emission characteristics of office printers. *Environ Sci Technol*, 41, 6039-45.
- HORVATH, I., DONNELLY, L. E., KISS, A., KHARITONOV, S. A., LIM, S., CHUNG, K. F. & BARNES, P. J. 1998. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1042-6.
- INOUE, K., TAKANO, H., YANAGISAWA, R., ICHINOSE, T., SAKURAI, M. & YOSHIKAWA, T. 2006. Effects of nano particles on cytokine expression in murine lung in the absence or presence of allergen. *Arch Toxicol*, 80, 614-9.
- JIANG, J., MALAVIA, N., SURESH, V. & GEORGE, S. C. 2009. Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. *Respir Res*, 10, 3.
- KANG, X., LI, N., WANG, M., BOONTHEUNG, P., SIOUTAS, C., HARKEMA, J. R., BRAMBLE, L. A., NEL, A. E. & LOO, J. A. 2010. Adjuvant effects of ambient particulate matter monitored by proteomics of bronchoalveolar lavage fluid. *Proteomics*, 10, 520-31.

- KITAMURA, H., TERUNUMA, N., KUROSAKI, S., HATA, K., IDE, R., KUGA, H., KAKIUCHI, N., MASUDA, M., TOTSUZAKI, T., OSATO, A., UCHINO, B., KITAHARA, K., IWASAKI, A., YOSHIZUMI, K., MORIMOTO, Y., KASAI, H., MURASE, T. & HIGASHI, T. 2009. Cross-sectional study on respiratory effect of toner-exposed work in manufacturing plants, Japan: pulmonary function, blood cells, and biochemical markers. *Hum Exp Toxicol*, 28, 331-8.
- KLEINMAN, M. T., ARAUJO, J. A., NEL, A., SIOUTAS, C., CAMPBELL, A., CONG, P. Q., LI, H. & BONDY, S. C. 2008. Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicol Lett*, 178, 127-30.
- KNOL, A. B., DE HARTOG, J. J., BOOGAARD, H., SLOTTJE, P., VAN DER SLUIJS, J. P., LEBRET, E., CASSEE, F. R., WARDEKKER, J. A., AYRES, J. G., BORM, P. J., BRUNEKREEF, B., DONALDSON, K., FORASTIERE, F., HOLGATE, S. T., KREYLING, W. G., NEMERY, B., PEKKANEN, J., STONE, V., WICHMANN, H. E. & HOEK, G. 2009. Expert elicitation on ultrafine particles: likelihood of health effects and causal pathways. *Part Fibre Toxicol*, 6, 19.
- KRAMER, M. F., JORDAN, T. R., KLEMENS, C., HILGERT, E., HEMPEL, J. M., PFROGNER, E. & RASP, G. 2006. Factors contributing to nasal allergic late phase eosinophilia. *Am J Otolaryngol*, 27, 190-9.
- LANE, C., KNIGHT, D., BURGESS, S., FRANKLIN, P., HORAK, F., LEGG, J., MOELLER, A. & STICK, S. 2004. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax*, 59, 757-60.
- LI, N., SIOUTAS, C., CHO, A., SCHMITZ, D., MISRA, C., SEMPFF, J., WANG, M., OBERLEY, T., FROINES, J. & NEL, A. 2003. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 111, 455-60.
- LINKOSALO, L., LEHTIMAKI, L., LAITINEN, J., KAILA, M., HOLM, K. & MOILANEN, E. 2008. Increased bronchial NO output in severe atopic eczema in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*, 19, 426-32.
- MERSCH-SUNDERMANN, V., GMINSKI R., TANG T., OLLMAN A., SCHNECKO A. 2006. Evaluierung möglicher Beziehungen zwischen Emissionen aus Büromaschinen, insbesondere aus Fotokopierern und Laserdruckern, und Gesundheitsbeeinträchtigungen bzw. Gesundheitsschäden bei exponierten Büroangestellten.
- MORAWSKA, L. 2009. An Investigation into the Characteristics and Formation Mechanisms of Particles Originating from the Operation of Laser Printers.
- MORIMOTO, Y., KIM, H., OYABU, T., HIROHASHI, M., NAGATOMO, H., OGAMI, A., YAMATO, H., HIGASHI, T., TANAKA, I. & KASAI, T. 2005. Effect of long-term inhalation of toner on extracellular matrix in the lungs of rats in vivo. *Inhal Toxicol*, 17, 153-9.
- MUHLE, H., BELLMANN, B., CREUTZENBERG, O., DASENBROCK, C., ERNST, H., KILPPER, R., MACKENZIE, J. C., MORROW, P., MOHR, U., TAKENAKA, S. & ET AL. 1991. Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 17, 280-99.
- NAKADATE, T., YAMANO, Y., ADACHI, C., KIKUCHI, Y., NISHIWAKI, Y., NOHARA, M., SATOH, T. & OMAE, K. 2006. A cross sectional study of the

-
- respiratory health of workers handling printing toner dust. *Occup Environ Med*, 63, 244-9.
- NIGHTINGALE, J. A., MAGGS, R., CULLINAN, P., DONNELLY, L. E., ROGERS, D. F., KINNERSLEY, R., CHUNG, K. F., BARNES, P. J., ASHMORE, M. & NEWMAN-TAYLOR, A. 2000. Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 161-6.
- NTZIACHRISTOS, L., NING, Z., GELLER, M. D. & SIOUTAS, C. 2007. Particle concentration and Characteristics near a major freeway with heavy-duty diesel traffic. *Environ Sci Technol*, 41, 2223-30.
- OBERDORSTER, G., OBERDORSTER, E. & OBERDORSTER, J. 2005. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 113, 823-39.
- PIETROPAOLI, A. P., FRAMPTON, M. W., HYDE, R. W., MORROW, P. E., OBERDORSTER, G., COX, C., SPEERS, D. M., FRASIER, L. M., CHALUPA, D. C., HUANG, L. S. & UTELL, M. J. 2004. Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol*, 16 Suppl 1, 59-72.
- POLAND, C. A., DUFFIN, R., KINLOCH, I., MAYNARD, A., WALLACE, W. A., SEATON, A., STONE, V., BROWN, S., MACNEE, W. & DONALDSON, K. 2008. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol*, 3, 423-8.
- POPE, C. A., 3RD & DOCKERY, D. W. 2006. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc*, 56, 709-42.
- PUCKETT, J. L. & GEORGE, S. C. 2008. Partitioned exhaled nitric oxide to non-invasively assess asthma. *Respir Physiol Neurobiol*, 163, 166-77.
- PUCKETT, J. L., TAYLOR, R. W., GALANT, S. P. & GEORGE, S. C. 2010. Impact of analysis interval on the multiple exhalation flow technique to partition exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*, 45, 182-91.
- RADOMSKI, A., JURASZ, P. 2005. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis.
- RADON, K., WEBER, C., IVERSEN, M., DANUSER, B., PEDERSEN, S. & NOWAK, D. 2001. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med*, 58, 405-10.
- RICCIARDOLO, F. L. 2003. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*, 58, 175-82.
- RYBICKI, B. A., AMEND, K. L., MALIARIK, M. J. & IANNUZZI, M. C. 2004. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 21, 49-55.
- SCHRIPP, T., WENSING, M., UHDE, E., SALTHAMMER, T., HE, C. & MORAWSKA, L. 2008. Evaluation of ultrafine particle emissions from laser printers using emission test chambers. *Environ Sci Technol*, 42, 4338-43.
- SEATON, A., MACNEE, W., DONALDSON, K. & GODDEN, D. 1995. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet*, 345, 176-8.

- SETYAN 2009. Assessment of particulate exposure and surface characteristics in association with urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, considered as marker of oxidative stress.
- SHAH, A. P., PIETROPAOLI, A. P., FRASIER, L. M., SPEERS, D. M., CHALUPA, D. C., DELEHANTY, J. M., HUANG, L. S., UTELL, M. J. & FRAMPTON, M. W. 2008. Effect of inhaled carbon ultrafine particles on reactive hyperemia in healthy human subjects. *Environ Health Perspect*, 116, 375-80.
- SIMEONOVA, P. P. 2009. Update on carbon nanotube toxicity. *Nanomedicine (Lond)*, 4, 373-5.
- SIMEONOVA, P. P. & ERDELY, A. 2009. Engineered nanoparticle respiratory exposure and potential risks for cardiovascular toxicity: predictive tests and biomarkers. *Inhal Toxicol*, 21 Suppl 1, 68-73.
- SIMKHOVICH, B. Z., MARJORAM, P., KLEINMAN, M. T. & KLONER, R. A. 2007. Direct and acute cardiotoxicity of ultrafine particles in young adult and old rat hearts. *Basic Res Cardiol*, 102, 467-75.
- SMOLA 2002. Health hazards from laser printers? Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft.
- SONG, Y., LI, X. & DU, X. 2009. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J*, 34, 559-67.
- TANG, T., GMINSKI, R., MERSCH-SUNDERMANN, V. 2010. Untersuchungen zur genetischen Toxizität von Emissionen aus Laserdruckern in A549-Zellen im Vitrocell®-Transwell-Expositionssystem.
- TERUNUMA, N., KUROSAKI, S., KITAMURA, H., HATA, K., IDE, R., KUGA, H., KAKIUCHI, N., MASUDA, M., TOTSUZAKI, T., OSATO, A., UCHINO, B., KITAHARA, K., IWASAKI, A., YOSHIZUMI, K., MORIMOTO, Y., KASAI, H., MURASE, T. & HIGASHI, T. 2009. Cross-sectional study on respiratory effect of toner exposure. *Hum Exp Toxicol*, 28, 325-30.
- UNDERNER, M. & PEIFFER, G. 2010. [Interpretation of exhaled CO levels in studies on smoking]. *Rev Mal Respir*, 27, 293-300.
- VERBANCK, S., SCHUERMANS, D. & VINCKEN, W. 2010. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 611-6.
- WALLACE, L. & OTT, W. 2010. Personal exposure to ultrafine particles. *J Expo Sci Environ Epidemiol*.
- XIA, T., KOVOCHICH, M., BRANT, J., HOTZE, M., SEMPFF, J., OBERLEY, T., SIOUTAS, C., YEH, J. I., WIESNER, M. R. & NEL, A. E. 2006. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett*, 6, 1794-807.
- ZAVORSKY, G. S., BLOOD, A. B., POWER, G. G., LONGO, L. D., ARTAL, R. & VLASTOS, E. J. 2010. CO and NO pulmonary diffusing capacity during pregnancy: Safety and diagnostic potential. *Respir Physiol Neurobiol*, 170, 215-25.

Anhang

Tabelle 22: Ausgangswerte von FeNO und AINO nach Expositionstagen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	FeNO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	Ppb	19,65	7,64	18,25	14,10	22,98
vor Low-Emitter	Ppb	17,66	6,62	16,05	12,65	20,39
vor High-Emitter	Ppb	17,72	5,97	18,20	12,60	20,98
vor Tintenstrahldrucker	Ppb	21,19	12,77	18,20	15,55	18,70
	AINO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	Ppb	3,51	0,93	3,47	2,95	4,00
vor Low-Emitter	Ppb	3,56	0,67	3,57	3,10	3,93
vor High-Emitter	Ppb	3,56	0,86	3,58	2,94	4,00
vor Tintenstrahldrucker	Ppb	4,02	0,98	3,69	3,34	4,44

Tabelle 23: Ausgangswerte von DLNO, DLCO, DLNO/Va und DLCO/Va nach Expositionstagen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung. Va=alveoläres Volumen anhand der Helium-Verdünnung

	DLNO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	45,5	11,07	44,07	35,02	52,54
v. Low-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	45,00	12,49	44,33	33,66	52,28
v. High-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	44,01	10,40	42,98	34,71	51,01
v. Tintenstrahldrucker	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	41,84	11,92	42,91	31,26	46,85
	DLCO					
Voruntersuchung	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	9,12	2,29	9,09	7,14	10,48
v. Low-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,87	2,45	8,81	6,81	9,83
v. High-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,70	2,02	8,67	7,35	9,84
v. Tintenstrahldrucker	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,27	2,51	8,26	6,23	8,99
	DLNO/Va	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	8,09	1,21	7,93	7,48	9,06
v. Low-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	8,01	1,31	7,87	7,19	8,72
v. High-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,91	1,08	7,91	7,29	8,8
v. Tintenstrahldrucker	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,35	0,34	7,23	7,17	7,62
	DLCO/Va	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,62	0,23	1,6	1,46	1,78
v. Low-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,58	0,25	1,55	1,45	1,73
v. High-Emitter	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,57	0,22	1,56	1,45	1,73
v. Tintenstrahldrucker	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,43	0,04	1,44	1,42	1,47

Tabelle 24: Ausgangswerte von VC, FEV₁, SR_{tot} und SReff nach Expositionstagen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	VC	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	L	4,64	1,02	4,78	3,80	5,41
vor Low-Emitter	L	4,64	0,99	4,90	3,82	5,35
vor High-Emitter	L	4,63	1,06	4,86	3,75	5,63
v. Tintenstrahldrucker	L	4,45	1,24	4,44	3,53	5,37
	FEV₁	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	L	3,87	0,80	3,98	3,20	4,43
vor Low-Emitter	L	3,85	0,80	4,02	3,15	4,40
vor High-Emitter	L	3,85	0,83	3,95	3,11	4,47
v. Tintenstrahldrucker	L	3,74	1,05	4,13	2,88	4,50
	SR_{tot}	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	kPa*s/L	0,65	0,21	0,68	0,49	0,80
vor Low-Emitter	kPa*s/L	0,69	0,22	0,72	0,59	0,83
vor High-Emitter	kPa*s/L	0,71	0,21	0,73	0,56	0,83
v. Tintenstrahldrucker	kPa*s/L	0,80	0,29	0,74	0,63	0,92
	SReff	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Voruntersuchung	kPa*s	0,56	0,19	0,61	0,44	0,67
vor Low-Emitter	kPa*s	0,63	0,18	0,64	0,51	0,74
vor High-Emitter	kPa*s	0,62	0,20	0,63	0,45	0,75
v. Tintenstrahldrucker	kPa*s	0,69	0,26	0,71	0,50	0,83

Tabelle 25: Werte vor und nach sowie Änderungen von DLNO und DLCO nach Drucker-Expositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	DLNO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	45,00	12,49	44,33	33,66	52,28
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	44,73	11,93	42,45	33,93	54,00
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	-0,27	3,27	0,48	-2,39	1,27
High-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	44,01	10,40	42,98	34,71	51,01
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	44,46	11,26	43,83	33,87	52,96
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	0,45	2,10	0,28	-0,75	1,31
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	41,84	11,92	42,91	31,26	46,85
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	42,26	11,81	42,70	32,06	47,94
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	0,42	0,73	0,55	-0,23	0,88
	DLCO	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,87	2,45	8,81	6,81	9,83
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,68	2,32	8,42	6,74	10,03
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	-0,18	0,44	-0,02	-0,53	0,21
High-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,70	2,02	8,67	7,35	9,84
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,72	2,07	8,20	6,95	10,07
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	0,02	0,41	-0,02	-0,22	0,25
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,27	2,51	8,26	6,23	8,99
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	8,14	2,17	8,15	6,32	8,96
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹	-0,14	0,39	0,03	-0,12	0,07

Tabelle 26: Werte vor und nach sowie Änderungen von DLNO/Va und DLCO/Va nach Drucker-Expositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung. Va=alveoläres Volumen anhand der Helium-Verdünnung

DLNO/Va		Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	8,01	1,31	7,87	7,19	8,72
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	8,01	1,24	7,92	7,23	8,80
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	0,00	0,42	0,02	-0,24	0,30
High-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,91	1,08	7,91	7,29	8,80
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,92	1,21	7,75	7,11	8,89
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	0,02	0,36	-0,06	-0,22	0,19
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,59	0,73	7,26	7,18	7,77
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	7,57	0,69	7,27	7,18	7,74
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	-0,03	0,07	-0,03	-0,07	0,02
DLCO/Va		Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,58	0,25	1,55	1,45	1,73
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,56	0,23	1,53	1,44	1,71
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	-0,01	0,06	-0,02	-0,04	0,02
High-Emitter						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,57	0,22	1,56	1,45	1,73
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,56	0,21	1,51	1,43	1,70
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	-0,01	0,07	0,00	-0,07	0,03
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,50	0,18	1,45	1,42	1,47
nach Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	1,46	0,13	1,44	1,40	1,46
Änderung n. Exposition	mmol x min ⁻¹ x kPa ⁻¹ x L ⁻¹	-0,04	0,06	-0,03	-0,04	0,01

Tabelle 27: Werte vor und nach sowie Änderungen von VC und FEV₁ nach Drucker-Expositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	VC	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	L	4,64	0,99	4,90	3,82	5,35
nach Exposition	L	4,62	1,00	4,88	3,78	5,48
Änderung n. Exposition	L	-0,02	0,12	-0,04	-0,09	0,05
High-Emitter						
vor Exposition	L	4,63	1,06	4,86	3,75	5,63
nach Exposition	L	4,62	1,05	4,86	3,80	5,57
Änderung n. Exposition	L	0,00	0,09	-0,01	-0,07	0,06
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	L	4,45	1,24	4,44	3,53	5,37
nach Exposition	L	4,41	1,22	4,38	3,47	5,36
Änderung n. Exposition	L	-0,04	0,05	-0,06	-0,07	-0,01
	FEV ₁	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	L	3,85	0,80	4,02	3,15	4,40
nach Exposition	L	3,86	0,82	4,08	3,04	4,34
Änderung n. Exposition	L	0,01	0,13	0,04	-0,07	0,07
High-Emitter						
vor Exposition	L	3,85	0,83	3,95	3,11	4,47
nach Exposition	L	3,86	0,83	3,96	3,05	4,47
Änderung n. Exposition	L	0,00	0,10	0,01	-0,07	0,05

Tabelle 28: Werte vor und nach sowie Änderungen von R_{eff} und S_{Reff} nach Drucker-Expositionen geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	R_{eff}	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	kPa*s/L	0,20	0,06	0,19	0,17	0,22
nach Exposition	kPa*s/L	0,18	0,07	0,19	0,14	0,22
Änderung n. Exposition	kPa*s/L	-0,01	0,04	-0,01	-0,04	0,01
High-Emitter						
vor Exposition	kPa*s/L	0,20	0,07	0,20	0,14	0,24
nach Exposition	kPa*s/L	0,18	0,07	0,16	0,12	0,23
Änderung n. Exposition	kPa*s/L	-0,02	0,04	-0,01	-0,02	0,00
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	kPa*s/L	0,22	0,11	0,22	0,13	0,30
nach Exposition	kPa*s/L	0,21	0,10	0,26	0,14	0,29
Änderung n. Exposition	kPa*s/L	-0,01	0,04	-0,01	-0,02	0,02
	S_{Reff}	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition	kPa*s	0,63	0,18	0,64	0,51	0,74
nach Exposition	kPa*s	0,58	0,19	0,61	0,47	0,73
Änderung n. Exposition	kPa*s	-0,05	0,14	-0,05	-0,11	0,03
High-Emitter						
vor Exposition	kPa*s	0,62	0,20	0,63	0,45	0,75
nach Exposition	kPa*s	0,58	0,20	0,56	0,40	0,78
Änderung n. Exposition	kPa*s	-0,04	0,14	-0,03	-0,09	0,01
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition	kPa*s	0,69	0,26	0,71	0,50	0,83
nach Exposition	kPa*s	0,70	0,28	0,74	0,51	0,88
Änderung n. Exposition	kPa*s	0,01	0,07	-0,03	-0,04	0,05

Tabelle 29: Gesamtmenge von IL-1 β jeweils vor, unmittelbar nach und 60 min. nach Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie die auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile

	aIL-1 β	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg	14,35	3,76	20,86
unmittelbar nach Exposition	pg	6,47	1,62	14,14
60 min. nach Exposition	pg	5,36	2,66	9,51
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-1,78	-7,92	0,00
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-1,27	-9,94	1,24
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	0,00	-5,13	2,71
High-Emitter				
vor Exposition	pg	9,52	5,47	27,13
unmittelbar nach Exposition	pg	7,80	3,90	9,73
60 min. nach Exposition	pg	5,55	3,18	7,74
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-2,83	-15,32	0,00
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-4,59	-18,76	-2,11
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	-1,09	-4,41	0,38
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg	10,10	1,24	15,56
unmittelbar nach Exposition	pg	5,91	3,68	8,75
60 min. nach Exposition	pg	5,23	3,37	7,27
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg	-1,98	-8,10	0,42
Änderung 60 min. n. Exposition	pg	-3,49	-8,98	0,09
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg	-0,27	-1,67	0,36

Tabelle 30: [IL-6] jeweils vor, unmittelbar nach und 60 min. nach Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie die auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile

	[IL-6]	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	64,66	46,18	172,73
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	69,42	35,91	220,09
60 min. nach Exposition	pg/ml	168,49	76,57	238,17
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	4,00	-4,73	15,22
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	55,31	11,92	139,68
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	26,49	6,09	101,33
High-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	44,15	10,93	59,36
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	66,73	27,68	97,23
60 min. nach Exposition	pg/ml	92,55	60,10	173,89
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	13,58	-2,50	30,29
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	56,48	31,42	110,85
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	31,42	-13,33	116,30
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg/ml	22,66	3,92	95,83
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	36,41	7,22	70,58
60 min. nach Exposition	pg/ml	53,72	22,38	233,76
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-8,22	-25,58	0,00
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	9,82	0,00	131,47
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	17,31	3,85	148,05

Tabelle 31: [IL-8] jeweils vor, unmittelbar nach und 60 min. nach Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie die auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile

	[IL-8]	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	3771,87	2633,21	5219,29
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	2102,49	1265,00	3622,04
60 min. nach Exposition	pg/ml	1792,92	1430,12	3821,59
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-1308,14	-2441,87	-236,01
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	-1035,54	-1970,59	-454,91
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	-52,36	-656,85	384,37
High-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	3397,40	2159,25	5028,83
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	2492,59	1123,59	3557,30
60 min. nach Exposition	pg/ml	1851,50	1551,15	3265,55
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-801,14	-2395,73	-313,76
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	-1295,05	-3306,18	-198,51
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	-400,63	-1145,35	427,56
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg/ml	2410,19	1613,61	5015,65
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	1477,05	1148,84	2510,59
60 min. nach Exposition	pg/ml	1500,60	1108,38	2255,83
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-933,14	-2895,34	-363,70
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	-1492,21	-1930,74	-213,92
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	64,59	-518,96	586,42

Tabelle 32: [IL-1 β] jeweils vor, unmittelbar nach und 60 min. nach Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie die auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile

	[IL-1 β]	Median	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	45,15	16,60	90,72
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	22,63	11,13	64,35
60 min. nach Exposition	pg/ml	28,03	15,63	48,41
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-5,10	-44,84	0,00
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	-3,69	-38,49	13,16
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	6,73	-6,41	16,20
High-Emitter				
vor Exposition	pg/ml	54,17	21,89	123,30
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	36,32	25,17	88,24
60 min. nach Exposition	pg/ml	42,63	21,60	71,51
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-13,67	-77,88	1,66
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	-21,79	-74,84	0,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	-3,95	-22,63	11,57
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	pg/ml	55,39	5,65	73,48
unmittelbar nach Exposition	pg/ml	26,47	17,44	31,79
60 min. nach Exposition	pg/ml	24,91	18,67	84,31
Änderung unmittelbar n. Exposition	pg/ml	-21,90	-45,21	8,89
Änderung 60 min. n. Exposition	pg/ml	0,61	-17,25	13,02
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	pg/ml	9,19	-5,86	35,98

Tabelle 33: [ECP] jeweils vor, unmittelbar nach und 60 min. nach Exposition gegenüber Low- und High-Emitter und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie die auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Q1 und Q3 Quartile

	[ECP]	Mittelwert	Q1	Q3
Low-Emitter				
vor Exposition	µg/L	65,62	0,00	90,40
unmittelbar nach Exposition	µg/L	63,93	0,00	100,23
60 min. nach Exposition	µg/L	54,85	0,00	72,38
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg/L	1,36	-21,50	8,40
Änderung 60 min. n. Exposition	µg/L	-8,16	-14,90	12,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg/L	-9,08	-22,98	11,50
High-Emitter				
vor Exposition	µg/L	79,30	0,00	68,30
unmittelbar nach Exposition	µg/L	56,70	0,00	82,80
60 min. nach Exposition	µg/L	70,33	0,00	65,25
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg/L	7,68	-17,43	3,08
Änderung 60 min. n. Exposition	µg/L	17,43	-16,48	26,15
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg/L	8,57	-5,63	14,85
Tintenstrahldrucker				
vor Exposition	µg/L	70,50	7,55	42,95
unmittelbar nach Exposition	µg/L	76,40	0,00	79,45
60 min. nach Exposition	µg/L	69,70	0,00	94,30
Änderung unmittelbar n. Exposition	µg/L	5,90	-8,50	7,10
Änderung 60 min. n. Exposition	µg/L	-0,80	-31,15	0,00
Änderung unmittelbar nach u. 60 min. nach Exposition	µg/L	-6,70	-38,30	0,00

Tabelle 34: Ergebnisse des Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 von KL und F1 vor, nach und Änderung nach Exposition nach Druckern geordnet (n = 22, für den Tintenstrahldrucker n = 7). KL und F1 in Punkten angegeben. Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	KL	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition		212,27	53,47	219,00	174,25	241,75
nach Exposition		226,82	50,33	227,00	201,25	265,50
Änderung n. Exposition		14,55	15,01	16,00	7,25	25,00
High-Emitter						
vor Exposition		231,91	50,44	234,50	204,75	275,50
nach Exposition		243,05	45,39	243,50	218,00	285,50
Änderung n. Exposition		11,14	14,05	9,00	1,00	19,75
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition		227,14	55,41	244,00	188,50	264,50
nach Exposition		238,00	55,15	264,00	197,50	279,50
Änderung n. Exposition		10,86	13,20	6,00	3,50	12,50
	F1	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition		85,05	52,70	78,50	54,50	124,75
nach Exposition		70,09	49,50	70,50	33,00	97,00
Änderung n. Exposition		-14,95	14,99	-16,50	-27,75	-5,75
High-Emitter						
vor Exposition		65,32	49,49	64,00	23,25	93,25
nach Exposition		54,41	44,92	56,00	11,50	80,50
Änderung n. Exposition		-10,91	13,05	-8,50	-19,50	-1,25
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition		70,57	55,48	55,00	32,50	108,50
nach Exposition		58,43	53,96	33,00	16,50	99,50
Änderung n. Exposition		-12,14	13,87	-8,00	-15,50	-3,50

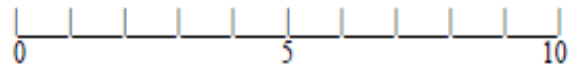
Tabelle 35: Gesamtzahl der Respiratorischen Symptome (ScoR) jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter-, High-Emitter- und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Gesamtzahl in Punkten. Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	ScoR	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition		2,73	3,44	1,5	0,25	4,5
direkt nach Exposition		2,36	4,53	0	0	2
60 min. nach Exposition		1,64	2,13	1	0	2,75
Änderung direkt n. Exposition		-0,55	3,07	0	-1	0
Änderung 60 min. n. Exposition		-1,09	2,51	-1	-2	0
High-Emitter						
vor Exposition		2,5	2,33	2	0,75	4,25
direkt nach Exposition		1,36	1,97	1	0	2
1 Stunde nach Exposition		0,33	1,11	0	0	0
Änderung direkt n. Exposition		-1	3,69	0	-0,75	0
Änderung 60 min. n. Exposition		-1,27	3,99	0	-0,75	0
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition		2,18	3,05	1	0	2,75
direkt nach Exposition		1,57	2,64	0	0	2
1 Stunde nach Exposition		0,71	1,5	0	0	0,5
Änderung direkt n. Exposition		-1,29	2,29	0	-2,5	0
Änderung 60 min. n. Exposition		-2,14	1,77	-2	-3	-1

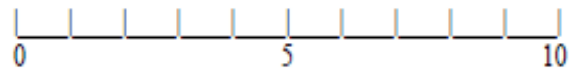
Tabelle 36: Gesamtzahl der Allgemein-Symptome (ScoA) jeweils vor, unmittelbar nach und 60 Minuten nach Exposition gegenüber Low-Emitter-, High-Emitter- und Tintenstrahldrucker-Emissionen sowie auf die Ausgangsmessung und die Messung unmittelbar nach Exposition bezogene Änderungen (Low-Emitter n = 22, High-Emitter n = 21, Tintenstrahldrucker n = 7). Gesamtzahl in Punkten. Q1 und Q3 Quartile, SD Standardabweichung

	ScoA	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Low-Emitter						
vor Exposition		1,45	2,02	0,5	0	2
direkt nach Exposition		1,59	2,26	0	0	2
60 min. nach Exposition		0,82	1,62	0	0	1
Änderung direkt n. Exposition		0,14	1,75	0	0	0,75
Änderung 60 min. n. Exposition		-0,64	1,62	0	-1	0
High-Emitter						
vor Exposition		0,77	1,54	0	0	1,
direkt nach Exposition		1,23	2,98	0	0	1,75
1 Stunde nach Exposition		0,33	1,11	0	0	0
Änderung direkt n. Exposition		0,45	2,94	0	0	0
Änderung 60 min. n. Exposition		-0,45	1,63	0	0	0
Tintenstrahldrucker						
vor Exposition		0,5	0,76	0	0	1
direkt nach Exposition		0,57	1,51	0	0	0
1 Stunde nach Exposition		0,29	0,76	0	0	0
Änderung direkt n. Exposition		0	1,53	0	-0,5	0
Änderung 60 min. n. Exposition		-0,29	0,95	0	-0,5	0

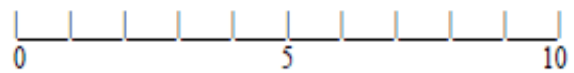
6. Atemnot



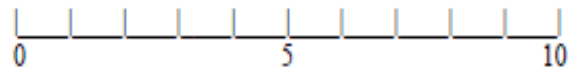
7. Niesen



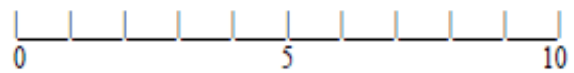
8. Fließschnupfen



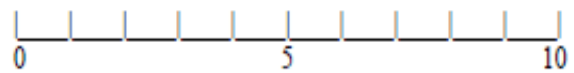
9. Stockschnupfen (verstopfte Nase)



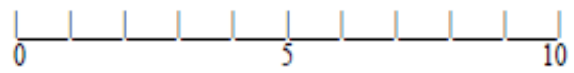
10. Kopfschmerzen



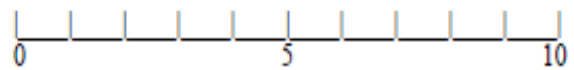
11. Schwindelgefühl



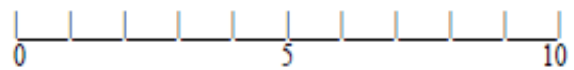
12. Kreislaufstörungen



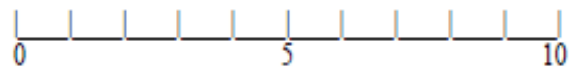
13. Reizung der Augen



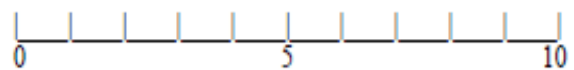
14. Juckreiz der Haut



15. Hautausschlag



16. Übelkeit



Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen zu können.

Ganz besonderen Dank gebührt Herrn PD. Dr. rer. nat. Rudolf Jörres für die Überlassung dieses interessanten Themas und seine Bereitschaft zu jeder Zeit auf meine Fragen umgehend einzugehen. Ich habe sehr von seinem Wissen profitiert und bewundere seine klinische und wissenschaftliche Tätigkeit.

Herrn Dr. rer. nat. Rudolf Schierl möchte ich für die hervorragenden Rahmenbedingungen und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der praktischen Arbeiten in der Klimakammer außerordentlich danken.

Den Mitarbeiterinnen des Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum Innenstadt der Ludwigs-Maximilians-Universität möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit und viele praktische Tips bedanken.

Herrn PD. Dr. Kramer möchte ich für die gute Zusammenarbeit mit dem Hals-Nasen-Ohren Forschungslabor des Klinikum Großhaderns und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der praktischen Arbeit danken.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für die immerwährende Unterstützung und Motivation danken ohne diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.